



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



PREDITORES DE DIÁLISE E MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS COM LESÃO RENAL AGUDA

Sérgio Pinto de Souza

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

S726 Souza, Sérgio Pinto de

Preditores de diálise e mortalidade em pacientes críticos com lesão renal aguda / Sérgio Pinto de Souza. – Salvador, 2012.

106 f.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Hemodiálise. 2. Rins. 3. Mortalidade. 4. Pacientes Críticos 5. Saúde. I. Rocha, Paulo Novis. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Preditores de diálise e mortalidade em pacientes críticos com lesão renal aguda

Sérgio Pinto de Souza

Professor-orientador: Paulo Novis Rocha

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, na área de concentração em Nefrologia.

Salvador (Bahia), 2012

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Dra. Etienne Maria Vasconcellos de Macedo, Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Dra. Marília Bahiense Oliveira, Professora Adjunta de Raciocínio Clínico e Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade do Estado da Bahia.

Dr. Reinaldo Pessôa Martinelli, Professor Titular do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro Suplente:

Dr. Paulo Novis Rocha, Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

“Todas as riquezas do mundo não valem um bom amigo”

Voltaire

A meus pais, que me deram a vida; a Natalie e Marina,
que a fizeram ter ainda mais sentido.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

- Faculdade de Medicina da Bahia

Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

- Hospital Geral Roberto Santos

Associação Bahiana de Medicina

- Fundação ABM de Pesquisa e Extensão na Saúde - FABAMED

FONTES DE FINANCIAMENTO

Bolsa de Estudo da CAPES

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Novis Rocha, pela disponibilidade e estímulo constantes.

Aos estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia Rodrigo Santos Matos e Luisa Leite Barros, pela participação no trabalho desenvolvido.

À toda equipe da Nefrologia e Terapia Intensiva do Hospital Roberto Santos que, de maneira valorosa, provam todo dia ser possível transformar o SUS.

Aos colegas do curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde – UFBA, em especial a Márcia Fernanda Carneiro e Rilma Ferreira de Souza Santos, pelo companheirismo e apoio.

À FABAMED pelo apoio às atividades científicas da Nefrologia do Hospital Roberto Santos.

SUMÁRIO

Índice de figuras	3
Índice de tabelas	4
Lista de abreviaturas	6
1. Resumo	7
2. Objetivos	8
3. Introdução	9
4. Revisão da Literatura	10
4.1 Definição e Classificação da Lesão Renal Aguda	10
4.2 Epidemiologia da Lesão Renal Aguda	15
4.2.1 Incidência da Lesão Renal Aguda comunitária	16
4.2.2 Definição e etiologias de Lesão Renal Aguda nosocomial	19
4.2.3 Fatores de risco para Lesão Renal Aguda nosocomial	20
4.2.4 Mortalidade da Lesão Renal Aguda em Terapia Intensiva	23
4.3 Uso da creatinina sérica e suas limitações no diagnóstico da Lesão Renal Aguda	24
5. Casuística, Materiais e Métodos	33
5.1. População do Estudo	25
5.2. Desenho do estudo	26
5.3 Análise estatística	28
5.4 Aspectos Éticos	29
6. Artigo	30
7. Resultados	52
7.1 Aspectos gerais	52
7.2 Análise de regressão logística multivariada para predição	

de diálise	58
7.3 Análise de regressão logística univariada para predição de mortalidade	59
7.4 Análise de regressão logística multivariada para predição de mortalidade	61
7.5 Avaliação da mortalidade por intervalos da creatinina sérica e outras variáveis intervenientes	62
8. Discussão	63
9. Perspectivas de estudo	74
10. Conclusões	75
11. <i>Summary</i>	77
12. Referências bibliográficas	78
13. Anexos	91
13.1 Anexo 1. Formulário assistencial utilizado pela nefrologia do Hospital Geral Roberto Santos	91
13.2 Anexo 2. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos	92
13.3 ANEXO 3. Normas para publicação da revista Renal Failure	93
13.4 ANEXO 4. Carta do editor da revista Renal Failure	97

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Pacientes acompanhados na UTI geral do HGRS, entre 11/07/2006 e 07/06/2007. 52
- Figura 2.** Percentual de óbitos por intervalos de creatinina sérica inicial. 63
- Figura 3.** Modelo proposto para explicar a relação entre baixa creatinina sérica e mortalidade em pacientes críticos com Lesão Renal Aguda. 71

Artigo 1

- Figure 1.** Initial serum creatinine levels in AKI patients according to outcome. 46
- Figure 2.** Proposed model to explain the association between lower serum creatinine and mortality. 46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Creatinina basal estimada (valores em mg/dl).	11
Tabela II. Comparação entre os critérios <i>RIFLE</i> e <i>AKIN</i> .	12
Tabela III. Critério teórico para diagnóstico e classificação da LRA.	15
Tabela IV. Causas de LRA comunitária em países desenvolvidos e em desenvolvimento	19

Resultados Gerais

Tabela 1. Tabela 1. Características clínico-laboratoriais e desfechos de 114 pacientes críticos com LRA.	53
Tabela 2. Características dos procedimentos dialíticos de 75 pacientes.	55
Tabela 3. Sobrevivência por modalidade dialítica e fatores que podem ter influenciado a escolha do método.	56
Tabela 4. Características clínico-laboratoriais e desfecho em 144 pacientes com LRA, estratificados por diálise	57
Tabela 5. Análise de Regressão Logística Multivariada para predição de diálise.	58
Tabela 6. Variáveis clínico-laboratoriais em 114 pacientes com LRA, estratificado por mortalidade.	59
Tabela 7. Análise de Regressão Logística Multivariada para predição de mortalidade.	61

Tabela 8. Número de pacientes e desfecho por intervalos de creatinina sérica. 62

Artigo 1.

Table 1. Clinical characteristics and outcome of 114 ICU patients with AKI. 47

Table 2. Multivariate logistic regression analysis for prediction of dialysis. 48

Table 3. Clinical and laboratorial data of critically ill AKI patients according to outcome. 49

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for predictors of death. 50

Lista de abreviaturas

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ATN	<i>Acute tubular necrosis</i>
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
LODS	<i>Logistic Organs Dysfunction System</i>
LRA	Lesão renal aguda
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Diseases</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
MPM	<i>Mortality Prediction Model</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SMR	<i>Standardized Mortality Ratio</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRA-A	Sistema renina angiotensina – aldosterona
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de terapia intensiva

1. RESUMO

PREDITORES DE DIÁLISE E MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS

COM LESÃO RENAL AGUDA. Introdução: A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome altamente prevalente em pacientes críticos e associada a altas taxas de mortalidade.

Objetivos: Identificar preditores de diálise e mortalidade em pacientes críticos com LRA.

Métodos: Estudo prospectivo, observacional, conduzido na UTI do HGRS entre 11/07/06 e 07/11/07. Incluímos apenas os pacientes com diagnóstico de LRA pelo critério *AKIN* acompanhados pelo serviço de Nefrologia.

Resultados: Acompanhamos 114 pacientes. A idade mediana foi de 60,2 anos (39,2 a 64,0); 45,6% eram homens e 66% não brancos. A LRA foi classificada como clínica em 57,9% dos casos, cirúrgica em 36%, obstrutiva em 1,8% e obstétrica em 4,4%. Na maioria (84,2%) dos pacientes, houve diagnóstico de sepse; 88,6% utilizaram ventilação mecânica e 86% drogas vasoativas. Na primeira consulta, a LRA foi classificada como *AKIN* 3 em 69,3% dos casos; 62,3% apresentavam oligúria (< 400 ml/d). Foi realizada diálise em 65,8% dos casos. Na análise multivariada para diálise, apenas oligúria (RC 2,99; IC 95% 1,05 a 8,48; p = 0,039), uréia sérica (RC 1,02, IC 95% 1,01 a 1,03, p<0,000), idade (RC 0,973; IC 95% 0,94 a 0,99; p = 0,037) e uso de noradrenalina (RC 0,217; IC 95% 0,07 a 0,62; p = 0,005) permaneceram como preditores independentes. A mediana (P25%; P75%) entre a primeira consulta e a primeira diálise foi de 0 dias (0; 1,0). Os métodos dialíticos realizados foram: hemodiálise intermitente 44,8%, SLED 7,4% e CVVHDF 26,8%; os 21% restantes realizaram uma combinação destes métodos. Anticoagulação foi utilizada em 35,4% dos casos dialíticos. A mortalidade geral foi de 70,2%; a recuperação da função renal ocorreu em 88,2% dos sobreviventes. Na análise multivariada para mortalidade foram preditores independentes a creatinina sérica inicial (RC 0,69, IC 95% 0,50 a 0,979, p=0,033), o maior lactato sérico (RC 2,06; IC 95% 1,28 a 3,29; p = 0,003), o menor bicarbonato sérico (RC 0,80, IC 95% 0,67 a 0,96, p = 0,020) e a menor razão PO2/FIO2 (RC 0,99; IC 95% 0,98 a 0,99; p = 0,023). **Conclusões:** Nesta população de pacientes críticos com LRA, uréia elevada e oligúria foram os principais preditores de diálise; o uso de noradrenalina e idade foram fatores protetores para a realização deste tratamento. A mortalidade foi elevada e associada a acidose metabólica, hiperlactatemia, hipoxemia e a menor creatinina sérica. Possivelmente desnutrição, diminuição da produção de creatinina associada a sepse ou sobrecarga volêmica justificam o achado de baixa creatinina sérica como preditor independente de mortalidade nesta coorte de pacientes sépticos com LRA.

Palavras-Chave: 1.Lesão Renal Aguda; 2.Hemodiálise; 3.Fatores de risco; 4.Sobrevivida; 5.Mortalidade

2. OBJETIVOS

GERAL

Identificar preditores independentes de diálise e mortalidade em uma coorte de pacientes críticos com lesão renal aguda.

SECUNDÁRIOS

1. Descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes críticos com lesão renal aguda;
2. Descrever aspectos do manejo dialítico e não dialítico deste grupo de pacientes;
3. Determinar a taxa de mortalidade e recuperação da função renal entre os sobreviventes.

3. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é complicação comum e frequentemente fatal em pacientes gravemente enfermos (1). A depender da definição adotada, sua prevalência tem sido descrita entre 1 e 25% em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, com mortalidade entre 15 a 80% (2). Um grande estudo multinacional e multicêntrico, que avaliou cerca de 30 mil pacientes críticos em 54 centros de 43 países, observou prevalência da LRA de 5,7%, sendo que dois terços destes pacientes necessitaram de terapia renal dialítica (3). Entretanto, neste trabalho utilizou-se como critério diagnóstico de LRA diurese menor que 200ml em 12horas e/ou BUN maior que 84mg/dl, o que pode ter resultado em detecção apenas dos casos mais graves. Mais recentemente, diversos autores têm relatado maior incidência de LRA em pacientes críticos, com utilização do critério *RIFLE*, variando entre 10,8 e 67% (4, 5, 6,7,8).

Diversos trabalhos na literatura associam a LRA a elevada morbimortalidade. Além do impacto da LRA na taxa de mortalidade de pacientes críticos, têm sido descritos maior duração de internamento e aumento dos custos do tratamento de pacientes acometidos por esta síndrome (9).

Recentemente, aumentos discretos de creatinina sérica (de apenas 0,3mg/dl) têm sido associados a aumento de mortalidade e de custos de tratamento, associação esta que permanece mesmo após ajuste para gravidade de doença (10). Como esperado, a mortalidade de pacientes com LRA que necessitam terapia dialítica é maior que a de pacientes mantidos em tratamento conservador, não dialítico (9). Outrossim, a mortalidade nestes grupos de pacientes tem sido associada ainda ao número de disfunções orgânicas (6).

Em relação à etiologia da LRA em unidades de terapia intensiva, a sepse tem sido descrita como a mais prevalente (3). Apesar de enormes avanços nas

últimas décadas no reconhecimento, diagnóstico e instituição precoce do tratamento dialítico, a mortalidade atribuída a esta síndrome, em especial quando associada a sepse e com evolução de disfunções orgânicas múltiplas, tem permanecido elevada, atingindo 80% em algumas séries (11,12,13).

Poucos estudos têm, entretanto, avaliado diretamente os fatores de risco para necessidade de tratamento dialítico e mortalidade em pacientes sépticos com LRA (14). Em nosso trabalho, pretendemos identificar preditores independentes de diálise e mortalidade em uma coorte de pacientes críticos com LRA, de etiologia predominantemente séptica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Definição e Classificação da Lesão renal aguda

O termo “Lesão Renal Aguda” é reconhecido atualmente como nomenclatura preferível para a síndrome clínica previamente conhecida como “Insuficiência Renal Aguda” (15). Tal mudança na terminologia enfatiza que o espectro desta síndrome é mais amplo que o termo “insuficiência renal” sugere, ou seja, compreende um largo espectro de pacientes que não necessariamente apresentam gravidade a ponto de requerer tratamento dialítico. A lesão renal aguda (LRA) é bastante comum no âmbito hospitalar e se associa a consequências graves, tais como aumento do tempo de internação e elevada morbimortalidade; tem sido descrito, ainda, que a LRA teria efeito independente no risco de morte (16).

Conceitualmente, a LRA é descrita como uma redução abrupta (ocorrendo entre horas a semanas) da taxa de filtração glomerular, possivelmente reversível nas fases iniciais, sendo diagnosticada pela redução do débito urinário ou

elevação de biomarcadores, tais como a creatinina sérica (17). Embora tenha sido foco de intensas pesquisas nas últimas décadas, até recentemente não havia consenso em relação a uma definição mais específica, encontrando-se mais de 30 diferentes definições na literatura. Por outro lado, um inquérito realizado em 2004 durante um congresso de nefrologia em terapia intensiva revelou mais de duzentas diferentes definições de LRA (18).

Em 2004, um grupo de *experts* nefrologistas e intensivistas denominado *International Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group* propôs um novo critério de classificação da LRA, também baseado em variações dos valores da creatinina sérica e no débito urinário (19). Este sistema de classificação define três níveis de crescente gravidade da LRA, considerando elevações dos níveis de creatinina sérica em 50% como grupo *Risk*, em 100% *Injury* e em 200% *Failure*, em relação ao nível de creatinina basal do paciente, ou reduções na taxa de filtração glomerular em mais de 25, 50 ou 75%, respectivamente. Na ausência de um valor basal de creatinina, é sugerido pelo *ADQI* que se considere o limite inferior da normalidade para o *clearance* de creatinina estimado em ambos os sexos (TFG de 95 ± 20 ml/min para mulheres e 120 ± 25 ml/min para homens, com limite inferior de $75 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ para ambos), podendo-se obter a creatinina a partir do sexo, idade e raça pela fórmula do *MDRD* simplificada (Tabela I).(19)

Tabela I. Creatinina basal estimada (valores em mg/dl).

Idade (anos)	Homens negros	Homens não negros	Mulheres negras	Mulheres não negras
20 – 24	1,5	1,3	1,2	1,0
25 – 29	1,5	1,2	1,1	1,0
30 – 39	1,4	1,2	1,1	0,9
40 – 54	1,3	1,1	1,0	0,9
55 – 65	1,3	1,1	1,0	0,8
>65	1,2	1,0	0,9	0,8

Taxa de filtração glomerular estimada = $75 \text{ (ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{creatinina sérica, Scr}) - 1,154 \times (\text{idade}) - 0,203 \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se negro}) =$

$\exp(5,228 - 1,154 \times \ln(\text{Scr})) - 0,203 \times \ln(\text{idade}) - (0,299 \text{ se mulher}) + (0,192 \text{ se negro})$ Fonte: Bellomo *et al* (18)

Os mesmos estágios de classificação podem ser definidos ainda por critérios urinários, com reduções do débito urinário para menos de 0,5ml/kg/h por 6 horas como grupo *Risk*, menos de 0,5ml/kg/h por 12 horas como *Injury* ou menos de 0,3ml/kg/h por 12 horas ou anúria por 6 horas como *Failure*. O estágio da LRA é estabelecido pelo critério que corresponda à pior categoria. Este sistema contempla, ainda, dois desfechos clínicos: *Loss*, ou perda da função renal por mais que quatro semanas, e *End-stage renal disease*, doença renal terminal (Tabela II)

Tabela II. Comparação entre os critérios *RIFLE* e *AKIN*.

Estágio pelo RIFLE ^a	Aumento da creatinina pelo RIFLE ^b	Diurese pelo RIFLE e AKIN ^c	Aumento da creatinina pelo AKIN ^b	Estágio pelo AKIN
Risco	>150 a 200% (ou redução TFG >25%)	<0,5 ml/kg/h por >6h	$\geq 0,3\text{mg/dl}$ >150 a 200%	1
Lesão	> 200 a 300% (ou redução TFG >50%)	<0,5 ml/kg/h por >12h	> 200 a 300%	2
Falência	>300% ^d (ou redução TFG >75%)	<0,3 ml/kg/h por >24h ou anúria $\geq 12\text{h}$	>300% ^d ou TRS ^e	3

- Os demais estágios *RIFLE* são Perda (LRA persistente, ou perda completa da função renal por mais de 4 semanas) e ESRD (>3 meses)
- Aumento da creatinina em relação ao basal
- Os critérios de diurese são idênticos nos estágios correspondentes do *RIFLE* (sugere-se que se utilize a denominação *RIFLE-F_O* quando da utilização do critério de diurese) e *AKIN*
- Ou > 4mg/dl e elevação aguda > 0,5mg/dl. Neste caso, a denominação *RIFLE F_C* deve ser utilizada para denotar doença renal crônica agudizada.
- Terapia renal Substitutiva. Fonte: Adaptado de Ricci *et al* (14).

Tal definição tem como propósito não apenas estabelecer o diagnóstico da LRA, mas também estratificar a sua gravidade (19); não pretendeu-se inicialmente, no entanto, prever mortalidade, desfechos adversos ou estabelecer-se parâmetros para instituição de medidas terapêuticas. Vários

estudos têm sido publicados, desde então, objetivando a sua validação e aplicabilidade clínica; em 2008, 13 estudos (em sua maioria retrospectivos) nos quais foi utilizado o critério *RIFLE* para o diagnóstico da LRA foram sumarizados por Ricci e colaboradores, incluindo mais de 70 mil pacientes hospitalizados (20). O desenvolvimento de LRA associou-se a aumento progressivo no risco relativo para mortalidade, desde o grupo Risco (RR 2,4), até Lesão (RR 4,15) e Falência (RR 6,37, $p < 0.001$ para todas as comparações). Apesar da heterogeneidade entre os trabalhos, concluiu-se que o *RIFLE* é um bom preditor de mortalidade em pacientes com LRA, observando-se aumento progressivo desta com maior gravidade da LRA.

Entretanto, após seis anos de utilização, diversas limitações do critério *RIFLE* têm sido reconhecidas (20). Primeiro, a elevação da creatinina sérica é um evento tardio à queda da taxa de filtração glomerular. Tal limitação pode ser contornada pelo uso de biomarcadores séricos ou urinários capazes de detectar a LRA em fases mais precoces. Entretanto, o uso dos mesmos ainda não foi incorporado à prática clínica diária, e suas elevações podem representar graus discretos de lesão celular, não necessariamente resultando em queda significativa ou mesmo mensurável da taxa de filtração glomerular. Segundo, o uso da diurese para estratificação do *RIFLE* tem como limitação a dificuldade de sua quantificação fora da unidade de terapia intensiva ou mesmo o seu adequado registro para posterior coleta em estudos retrospectivos. Terceiro, na ausência de registro de creatinina basal, a utilização de sua estimativa pela fórmula de *MDRD* tem apresentado limitações, levantando questionamentos sobre sua acurácia (21).

Em 2004, descreveu-se que, em uma coorte prospectiva de 4118 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e de aorta torácica, mesmo pequenas elevações absolutas da creatinina sérica (0,3mg/dl) (22) se associaram a aumento na mortalidade precoce (em menos de 30 dias), embora não à mortalidade tardia.

Em 2005, Chertow e colaboradores descreveram que tal elevação se associou a um *odds ratio* de 4,1 para mortalidade em análise multivariada, bem como maior duração e custos de internação hospitalar (9). Esses dados reiteram, portanto, a importância de graus mais leves de LRA, tanto pela perspectiva nefrológica quanto de saúde pública.

Posteriormente, a classificação de RIFLE foi revisada pelo grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (23). Foi proposta uma nova classificação para a LRA, onde os grupos Risco, Injúria e Falência foram substituídos pelos estágios 1, 2 e 3, respectivamente, e as categorias “Loss” e “End Stage Renal Disease” foram eliminadas (Tabela 2.). Elevação absoluta mínima de 0.3mg/dl foi adicionada como critério para o estágio 1, e pacientes recebendo terapia renal substitutiva (TRS) são automaticamente classificados no estágio 3. Embora o critério AKIN, assim como o RIFLE, não classifique a etiologia da LRA, algumas limitações deste último foram corrigidas: o AKIN determina a exclusão de causas obstrutivas para classificação baseada somente em critérios de fluxo urinário, e recomenda a sua utilização após realização de ressuscitação hídrica adequada, visando afastar a azotemia pré renal. Outrossim, os critérios devem ser preenchidos num período de 48 horas, e o critério de redução da taxa de filtração glomerular foi excluído, eliminando problemas com a sua estimativa (tabela 2).

Mais recentemente, tornaram-se mais evidentes as limitações dos critérios RIFLE e AKIN, em especial aquelas associadas à escolha da creatinina basal. Observou-se, por exemplo, superestimação da incidência de LRA na presença de DRC prévia com o uso da creatinina basal estimada pelo MDRD, especialmente no estrato R, e baixa sensibilidade diagnóstica destes critérios com o uso da creatinina da admissão hospitalar (24). Levando em conta tais considerações, tem-se proposto uma futura de classificação que não seja apenas baseada em

marcadores de função renal, mas também em biomarcadores de lesão renal (25) (tabela III).

Tabela III. Critério teórico para diagnóstico e classificação da LRA.

	Critério funcional	Critério de lesão
Risco	Elevação da creatinina em 1,5 vezes o basal ou 0,3mg/dl ou DU<0,5ml/kg/h por 6h ou redução da TFG>25%	Alteração em qualquer biomarcador (A-C) acima do limite da normalidade
Lesão	Elevação da creatinina em 2,0 vezes o basal ou DU<0,5ml/kg/h por 12h ou redução da TFG>50%	Alteração em qualquer biomarcador (A-C) acima de 2x o limite da normalidade
Falência	Elevação da creatinina em 3,0 vezes o basal ou DU<0,3ml/kg/h por 24h ou redução da TFG>75%	Alteração em qualquer biomarcador (A-C) acima de 3x o limite da normalidade
Perda	Perda completa da função renal por mais de 4 semanas	
Doença Renal Terminal	Perda completa da função renal por mais de 3 meses	

Fonte: Murugan *et al* (25)

4.2 Epidemiologia da lesão renal aguda

Por décadas a LRA tem sido reconhecida como uma síndrome com graves repercussões clínicas. Durante as duas guerras mundiais do século XX, muitos jovens soldados desenvolveram a então chamada “*war nephritis*”, em consequência de rabdomiólise, choque e sepse. Embora os primeiros relatos

tenham sido publicados após a primeira guerra mundial (26), apenas com a publicação de Bywaters e Beall (27), durante a segunda guerra mundial, descreveu-se com mais detalhes a fisiopatologia da LRA. Em 1951, em seu livro “The Kidney—Structure and Function in Health and Disease”, Homer W. Smith foi o primeiro a descrever o termo *Insuficiência Renal Aguda*, havendo desde então numerosos relatos sobre sua ocorrência.

Embora a epidemiologia da doença renal crônica seja bem caracterizada em alguns países, com dados fidedignos de incidência, prevalência, tratamento, morbidade e mortalidade, até 2005 a ausência de um critério consensual para LRA limitou a sua descrição epidemiológica. Uma clara ilustração desta limitação foi descrita por Chertow e colaboradores (9) em estudo que avaliou 9.210 pacientes hospitalizados. Os autores aplicaram nove definições de LRA então comuns na literatura, observando prevalências entre 1% e 44% e diferentes *odds ratios* para mortalidade, variando de 4,1 a 16,4%.

Com a utilização em estudos epidemiológicos da classificação de RIFLE proposta pelo grupo ADQI, foi possível observar-se forte correlação entre a magnitude da disfunção renal e desfechos clínicos importantes (28).

4.2.1 Incidência da Lesão Renal Aguda comunitária

Estudos populacionais têm revelado diferentes taxas de incidência da LRA comunitária. Embora um estudo da década de 70 (29) tenha mostrado incidência populacional de 52 por milhão de habitantes por ano, Ali e colaboradores (30), em 2007 descrevem taxa de 2.147 por milhão de habitantes por ano; nesta casuística, sepse foi o fator precipitante em 47% dos casos. Não obstante essas variações de incidência possam resultar de diferentes critérios diagnósticos, Waikar e colaboradores, (31), tendo como base de dados amostras de probabilidade de internações em hospitais americanos, descrevem tendência a

aumento na incidência da LRA entre os anos de 1998 e 2002, de 61 para 288 por 100.000 habitantes; tendo observado, ainda, queda na taxa de mortalidade para LRA tanto dialítica quanto não dialítica.

Descreve-se ainda, em estudos da década de 90, que a LRA comunitária foi responsável por 1 a 2% das internações hospitalares (32,33), tendo como principais diagnósticos a azotemia pré renal e a agudização de doença renal crônica pré-existente, secundárias principalmente a hipovolemia em pacientes idosos, e a uso de drogas como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes com insuficiência cardíaca (33).

Em relação às etiologias, a literatura descreve causas diferentes em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, a incidência anual de sepse de origem comunitária tem apresentado elevação entre os anos de 1979 e 2000, de 82,7 para 240,4 casos por 100.000 habitantes (34), e LRA foi diagnosticada em 15% destes casos. Angus e colaboradores, em 2001, estimaram em 750.000 os casos de sepse grave de origem comunitária, com mortalidade de 28,6% e envolvimento renal em 22% (35). A pneumonia comunitária, descrita como a sétima causa de mortalidade geral nos Estados Unidos, é responsável por cerca de 1,2 milhão de internamentos ao ano, sendo associada a ocorrência de LRA em 11 a 24% dos casos (36).

O uso de drogas, especialmente anti-inflamatórios não esteroides (AINES), antibióticos e agentes antiretrovirais, são etiologias descritas de LRA, tendo sido observadas incidências de 1,1 a 2,0 por 100.000 pacientes/ano de LRA associada a AINES (37). Diuréticos e IECA também têm sido independentemente associados com maior risco de LRA, que parece ser potencializado pelo uso concomitante de AINES (38). A LRA é de ocorrência comum em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente em estágios avançados da infecção; Franceschini e colaboradores, numa coorte prospectiva, observaram uma incidência de 5,9 casos de LRA por

100 pacientes-ano. (39), tendo como principais etiologias infecções (virais, bacterianas e fúngicas) e nefrotoxicidade por drogas (um terço dos casos, com baixa frequência de LRA por uso de antiretrovirais).

Em países em desenvolvimento, apesar da escassez de dados estatísticos, estima-se que a incidência da LRA seja 150 por milhão de habitantes por ano (40). Causas obstétricas e hemólise, em especial associada a acidentes ofídicos, são frequentes. No Brasil, o Ministério da Saúde descreve incidência anual média de cerca de 20 mil acidentes ofídicos; a ocorrência de LRA em acidentes botrópicos foi descrita entre 1,4 e 38%, a depender da espécie, com mortalidade associada de 13 a 19%. A literatura sugere ainda que a idade, superfície corpórea, quantidade de veneno inoculada e tempo decorrido até o tratamento influenciam a incidência da LRA associada a acidentes ofídicos. (41).

A malária, doença infecciosa cuja incidência anual é estimada em 400 milhões de casos, associa-se a LRA em 2 a 39% dos casos (42). Nos pacientes com LRA associada à malária, cerca de 60 a 80% necessitam de tratamento dialítico à apresentação (43); atendimento médico tardio, elevada parasitemia e disfunção de vários órgãos são fatores de risco para mortalidade, relatada entre 15 e 45% destes casos (44).

Leptospirose, cólera, leishmaniose visceral, shigelose e dengue também são descritas como associadas ao desenvolvimento de LRA, bem como infecções micóticas (45). Têm importância clínico-epidemiológica, também, a glomerulonefrite pós-infecciosa, associada especialmente a infecções estreptocóccicas de pele e orofaringe, e glomerulonefrites pelos vírus B e C da hepatite (Tabela IV).

Tabela IV. Causas de LRA comunitária em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Causas comuns	Países desenvolvidos	Países em desenvolvimento
Esmagamento:	Infecções:	Infecções:
- Terremotos	- Pneumonia comunitária	- Doenças diarreicas, cólera
- Acidentes	- Urosepse	- Parasitoses: malária
	Drogas:	Drogas:
	- AINES	- Ervas
	- Antibióticos	-Exposição a produtos químicos
	- Antiretrovirais	
		Hemólise:
		- Acidente ofídico
		Causas obstétricas:
		-Aborto séptico

Fonte: Barsoum RS (45).

4.2.3 Definição e etiologias de Lesão Renal Aguda nosocomial

O perfil epidemiológico da LRA nosocomial tem sofrido considerável mudança nos últimos 35 anos, evoluindo de ocorrência isolada e tratada principalmente por nefrologistas para síndrome associada a disfunções orgânicas múltiplas, em pacientes tratados em unidade de terapia intensiva por nefrologistas e intensivistas (46).

Especialmente utilizado em descrição de processos infecciosos, o termo nosocomial refere-se às patologias que ocorrem durante a internação hospitalar, ou resultam do tratamento instituído no hospital (47). Similarmente ao uso do termo para infecções, autores têm sugerido (46) que a LRA nosocomial deveria ser assim classificada apenas se ocorrer após 48 horas da admissão hospitalar.

Embora tal distinção seja desejável, poucos estudos relatam em detalhes a proporção de pacientes internados que na realidade apresentam LRA comunitária (48,49).

Em relação às etiologias da LRA nosocomial, ainda nos anos 70 dois estudos descreveram que hipoperfusão renal, LRA associada ao perioperatório, uso de agentes contrastados e drogas nefrotóxicas, como aminoglicosídeos, foram causas frequentes, sendo a sepse imputada em apenas 7,4% dos casos em um deles (50,51). Liano e colaboradores (52,53), em estudo mais recente em Madri, observaram que o diagnóstico de necrose tubular aguda foi mais prevalente em pacientes críticos que em pacientes não internados em terapia intensiva (75,9% versus 37,6%), mas a azotemia pré-renal e obstrução do trato urinário foram menos frequentes (17,8% versus 28,1% e 1% versus 14,7%, respectivamente). Em relação à etiologia, sepse foi identificada em 35% dos casos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e etiologias nefrotóxicas em 51,6% dos casos fora de UTI. Mais recentemente, em 2005, o BEST Kidney study, coorte que acompanhou mais de 29 mil pacientes, identificou o choque séptico (47,5%), grandes cirurgias (34,3%), choque cardiogênico (26,9%) e hipovolemia como as quatro principais causas de LRA. (3).

4.2.4 Fatores de risco para Lesão Renal Aguda nosocomial

Diversos fatores clínicos e demográficos têm sido associados a maior risco de desenvolvimento da LRA, como idade avançada, sexo masculino e raça negra (32,54). Em um trabalho de Liangos *et al*, o fator clínico mais fortemente associado ao desenvolvimento da LRA nosocomial, entretanto, foi a presença de doença renal crônica pré-existente, observada em 30,6% dos pacientes com LRA e em 4,6% nos controles (54). Outras comorbidades associadas ao desenvolvimento da LRA foram insuficiência cardíaca congestiva, doença

pulmonar obstrutiva crônica e infecção pelo vírus HIV; os fatores hospitalares descritos são sepse, cirurgia cardíaca e disfunção de outro órgão que não o rim (54).

Em unidade de Terapia Intensiva, estudo multicêntrico multinacional do final da década de 90 identificou em coorte de 1411 pacientes, por análise de regressão logística, falência respiratória ou circulatória, infecção à admissão, insuficiência cardíaca, cirrose, leucemia ou linfoma como fatores de risco para LRA (55). Deve-se ressaltar, entretanto, o critério restritivo de LRA utilizado pelos autores: creatinina sérica maior que 3,5mg/dl ou diurese abaixo de 500ml em 24h. História de doença hematológica, idade acima de 65 anos, número de falências orgânicas à admissão e falência cardiovascular aguda foram fatores de risco para mortalidade neste estudo.

Outro estudo multinacional realizado no início da década seguinte, o *BEST Kidney Study*, identificou o choque séptico como o mais prevalente fator associado à LRA (47,5%), seguido por disfunção renal prévia (29,5%), embora não tenha realizado análise de regressão logística para LRA (3). Observou-se ainda, nos pacientes sépticos, maiores alterações hemodinâmicas, laboratoriais, uso de ventilação mecânica e de vasopressores; maior prevalência de oligúria, mortalidade hospitalar e duração de internação dos sobreviventes foram também encontrados. Uma coorte observacional de 390 pacientes com diagnóstico de choque séptico observou, recentemente, 61% de ocorrência de LRA, definida pelo critério *RIFLE*; início tardio da terapia antimicrobiana, sepse intra-abdominal, hemotransfusão, uso de IECA, inibidores do receptor AT1 da angiotensina 2 e índice de massa corpórea foram os fatores de risco identificados (56). Maior taxa de filtração glomerular basal e abordagem precoce da sepse (“*early-goal therapy*”) foram associados a menor risco. Chawla e colaboradores, (57), avaliando o grupo controle do estudo PROWESS (58), composto de pacientes com diagnóstico de sepse severa, identificaram em modelo de

regressão de COX a concentração sérica de IL6 e o escore APACHE II como preditores de LRA. Em resumo, a literatura recente considera a sepse e o choque séptico como as etiologias principais de LRA em pacientes críticos, contribuindo para mais de 50% dos casos, sendo estas associadas a elevada mortalidade (59). Mais recentemente foi demonstrado, que a LRA é um fator de risco para mortalidade em longo prazo em pacientes que foram internados em UTI por sepse (60).

Após cirurgia cardíaca, a incidência de LRA varia de 0,5 a 15%; Chertow e colaboradores, em coorte retrospectiva de 42773 pacientes, observaram um grande aumento na mortalidade (*odds ratio* ajustado 7,9; IC 95% 6,0 a 10,0) naqueles que desenvolveram LRA dialítica. (61). Os fatores de risco para LRA em cirurgia cardíaca tem sido objetivo de diversos estudos, sendo classificados em modificáveis e não-modificáveis: idade >70 anos, grande superfície corpórea (>2,1m²), diabetes, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica estariam entre os não-modificáveis, enquanto uso de balão intra-aórtico, cirurgia de urgência, duração da circulação extracorpórea, uso de inibidores do SRA-A e hemodiluição estariam entre os modificáveis (62).

Em nefropatia induzida por agentes contrastados, observa-se que os fatores de risco mais importantes são doença renal preexistente, particularmente nefropatia diabética, sendo o risco inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular (63). Outros fatores descritos são o uso de contraste por infusão intra-arterial, elevada osmolaridade, volume do contraste utilizado e idade (63).

Em resumo, a LRA nosocomial é séria complicação em pacientes internados, associando-se a elevada morbi-mortalidade e aumento do tempo de internação hospitalar. Embora fatores de risco sejam descritos para cada etiologia e escores de risco específicos tenham sido desenvolvidos, diversos fatores são comuns, tais como doença renal prévia, diabetes mellitus, idade,

hipovolemia e uso de drogas que interferem na hemodinâmica glomerular, como AINES e inibidores do SRA-A.

4.2.5 Mortalidade da Lesão Renal Aguda em Terapia Intensiva

A literatura descreve maior mortalidade associada à LRA nosocomial quando comparada à LRA comunitária (48). A diferença entre os valores descritos, ainda, é bastante semelhante nas casuísticas publicadas. Enquanto Wang e cols., em hospital universitário de Pequim (49), descrevem taxas de mortalidade em LRA comunitária e nosocomial de 21,6% e 63,1%, respectivamente, Obialo e cols, em Atlanta, mostraram valores de 34% e 57% em população afro-americana (64). Neste último trabalho, os autores descrevem como preditores de mortalidade oligúria, sepse, internação em terapia intensiva, ventilação mecânica e disfunção de múltiplos órgãos.

Em ambiente de terapia intensiva, os fatores preditores de mortalidade descritos habitualmente referem-se à gravidade da LRA, tais como oligúria e necessidade de TRS (65). Por outro lado, fatores de risco não renais tem sido descritos, tais como falências de órgãos (respiratória, definida por necessidade de ventilação mecânica, cardiovascular, por uso de drogas vasoativas, neurológica, por coma, e hepática, por icterícia)(52). Quanto ao método dialítico utilizado, apesar de ser descrita associação entre terapia hemodialítica contínua e maior mortalidade em coorte multicêntrica de 1218 pacientes (66), estes pacientes apresentaram menores níveis pressóricos e maior necessidade de drogas vasoativas e uso de ventilação mecânica. Após ajuste para gravidade de doença, não encontrou-se diferença de mortalidade, concluindo-se que provavelmente não há associação direta entre mortalidade e método dialítico.

Curiosamente, alguns estudos têm descrito associação inversa entre nível sérico de creatinina e mortalidade (67,11,68,69); a partir desta observação, tem-

se sugerido que o estado nutricional poderia influenciar a mortalidade na LRA. Outrossim, condições associadas a menor produção de creatinina, tais como doença hepática e o envelhecimento, ou super-hidratação com aumento do volume da distribuição da creatinina tem sido levantadas como possíveis justificativas (19). Em acordo com esta hipótese, tem sido também demonstrada associação entre níveis séricos reduzidos de albumina, pré-albumina e colesterol e maior mortalidade na LRA (70,16,71).

No Brasil, coortes unicêntricas descrevem o choque, ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, idade acima de 60 anos, tratamento dialítico, LRA associada a cirurgia e doença hepática como fatores preditores de mortalidade (72,73).

4.3. Uso da creatinina sérica e suas limitações no diagnóstico da Lesão Renal Aguda

A creatinina é o produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina, ambos os quais se encontram quase que exclusivamente no músculo; sua produção é proporcional, portanto, à massa muscular, sofrendo pouca variação em condições de função renal estável. Portanto, diferenças na produção de creatinina, geralmente associadas a idade e sexo, devem-se em grande parte a diferenças de massa muscular. Sabe-se, ainda, que a variação na ingestão de carne contribui para os níveis de creatinina sérica e urinária, alcançando até a 30% da excreção de creatinina total. (74.)

A creatinina é uma molécula pequena (113 dáltons), que não se liga a proteínas plasmáticas e é livremente filtrada pelo glomérulo. Ela sofre, entretanto, secreção tubular, que ocorre por via de transportadores catiônicos que podem ser inibidos por substâncias tais como cimetidina, trimetopima, pirimetamina ou dapsona (74). Sabe-se, ainda, que a secreção tubular da

creatinina pode variar consideravelmente num mesmo indivíduo e entre indivíduos, e que ocorre aumento da secreção associado a reduções da taxa de filtração glomerular (75). Entretanto, existe também degradação extra-renal da creatinina, através da sua conversão a dióxido de carbono e metilamina por bactérias intestinais (76). Em condições de redução da taxa de filtração glomerular, o aumento no metabolismo intestinal da creatinina pode resultar, portanto, em subestimações da gravidade da disfunção renal (74). Adicionalmente, como 98% do “pool” de creatinina é armazenado no tecido muscular, condições associadas à redução deste, como desnutrição, envelhecimento ou hepatopatia crônica, podem resultar em menor produção de creatinina, com conseqüente superestimação da TFG secundária a reduzidos níveis séricos. Por outro lado, existem situações em que há aumento na produção da creatinina, tais como trauma, febre e imobilização, que potencialmente poderiam produzir o efeito inverso (77).

Outros fatores podem, ainda, influenciar os níveis de creatinina sérica, tais como o seu volume de distribuição (a água corporal total), frequentemente aumentado por expansão volêmica em pacientes críticos (78). Por outro lado, trabalho recente demonstrou redução da produção de creatinina em pacientes anúricos em terapia dialítica contínua, tanto sépticos quanto não sépticos (79).

5. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. População do Estudo

Foram estudados pacientes criticamente enfermos internados na UTI geral do Hospital Roberto Santos, no período de janeiro de 2006 a outubro de 2007, que tiveram consulta nefrológica solicitada espontaneamente pelo plantonista médico da unidade. Trata-se do maior hospital público da rede estadual de saúde da Bahia, com 678 leitos, que é referência para diversas especialidades no

estado, entre as quais a nefrologia. A assistência a pacientes com LRA ocorre em todo o hospital e o tratamento dialítico (hemodiálise intermitente, contínua e peritoneal) dos pacientes assistidos na UTI é realizado no próprio setor.

Foram inclusos pacientes que tiveram diagnóstico de LRA pelo critério *AKIN* (23), excluindo-se pacientes transplantados renais, portadores de doença renal crônica estágio 5 (diagnosticados neste internamento ou já em tratamento dialítico), e pacientes que tiveram avaliação solicitada apenas por distúrbios eletrolíticos ou glomerulopatias, sem diagnóstico de LRA. O diagnóstico de doença renal crônica estágio 5 foi estabelecido pela presença de marcador de lesão renal (proteinúria detectada no sumário de urina ou quantificada em urina de 24h e/ou alteração ultrassonográfica), taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault menor que 15ml/min e histórico de patologia (diabetes, hipertensão arterial sistêmica ou outras) e/ou sinais de acometimento de outros órgãos (retinopatia diabética ou hipertensiva, cardiopatia hipertensiva) em pacientes com evolução clínica compatível com lesão renal terminal.

5.2 Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, utilizando amostragem não probabilística, por conveniência. Os dados foram coletados a partir de formulário da rotina do serviço de nefrologia (Anexo 1), contendo itens demográficos (sexo, idade, raça), história clínica, exames laboratoriais colhidos diariamente (uréia, creatinina, hemograma, eletrólitos, hemogasometria, lactato arterial), uso de drogas vasoativas (noradrenalina, dobutamina e dopamina, com dose em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), uso de diuréticos, volume da diurese, uso de ventilação mecânica e parâmetros ventilatórios (pressão expiratória final positiva e fração de oxigênio inspirada – FIO_2), uso de cateter de swan-ganz. O formulário (anexo 1) era preenchido diariamente pelo nefrologista assistente, que foi o

responsável pela condução do tratamento nefrológico, incluindo prescrição dialítica. Foram anotados os tratamentos dialíticos efetuados, uso de heparina e exames de imagem realizados (ultrassonografias ou tomografias). Os procedimentos dialíticos foram realizados nos equipamentos a seguir: 1) Hemodiálise intermitente e Hemodiálise estendida ou prolongada (*Sustained low efficiency dialysis*, ou *SLED*, em inglês) com a máquina Fresenius 4008S, Fresenius Medical Devices, Bad Hamburg, Germany; 2) Hemodiálise contínua – Sistema PRISMA (Gambro Renal Products, Lakewood, CO); 3) Diálise peritoneal: Equipamento Home Choice (Gambro Renal Products, Lakewood, CO). Os pacientes foram acompanhados durante todo o período da internação na UTI. Foram avaliados como desfechos o óbito, realização de tratamento dialítico e recuperação da função renal nos sobreviventes (definida por queda na creatinina para menos de 50% do nível mais elevado durante a internação e não mais necessidade de tratamento dialítico). As variáveis preditoras avaliadas foram o sexo, idade, raça, etiologia da LRA, classificação de *AKIN* e parâmetros laboratoriais (creatinina e uréia séricas, índices hematimétricos, níveis séricos de sódio e potássio). Registrou-se o lactato sérico mais elevado, o menor nível de bicarbonato sérico e o uso de noradrenalina (definido por pelo menos uma hora de infusão contínua) durante toda a internação na UTI; a creatinina sérica inicial, etiologia séptica da LRA e relação pO_2/FIO_2 inicial foram obtidas no dia da primeira avaliação nefrológica na UTI. O lactato sérico e a pO_2 foram obtidas por hemogasometria colhida de forma rotineira e processada em hemogasômetro do laboratório do hospital (*Radioameter ABL 520 Blood Gas analyzer*®, *Radiometer, Copenhagen*). A fração inspirada de oxigênio foi obtida do aparelho de ventilação mecânica ou calculada a partir da quantidade de litros de oxigênio infundida por minuto em cateteres nasais, máscaras ou aparelhos de ventilação não invasiva ($FIO_2 = 4 \times O_2 \text{ em litros/minuto} + 21\%$).

5.3 Análise estatística

As variáveis contínuas foram inicialmente avaliadas quanto ao formato da sua distribuição através da visualização de gráficos (histogramas e *box-plots*) e testes de normalidade (Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnoff). As variáveis distribuídas normalmente foram sumarizadas através da média e desvio padrão enquanto as distribuídas em forma não-normal foram sumarizadas através da mediana e distância interquartílica (P25% a P75%). As variáveis categóricas foram descritas utilizando-se frequências relativas. Para comparações de variáveis contínuas entre dois grupos, utilizamos os testes t de Student (distribuição normal) ou U de Mann-Whitney (distribuição não normal). As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher. Realizamos análises de regressão logística univariadas como ferramenta exploratória para construção de modelos multivariados para identificação de preditores independentes de diálise e mortalidade. As variáveis que demonstraram uma associação com o desfecho com significância definida por $p \leq 0,10$ foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado. Para evitar a saturação do modelo, procuramos manter uma proporção de uma variável independente para cada dez eventos. As regressões foram efetuadas pelo método *backward stepwise* e a significância estatística avaliada através do teste da razão de verossimilhanças (*likelihood ratio*). Os resultados finais do modelo multivariado foram apresentados através de razões de chance e intervalos de confiança de 95% ($p < 0,05$). O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow, e todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Il.).

5.4 Aspectos Éticos

A participação no projeto não resultou em desvio da prática nefrológica rotineira e a coleta de dados foi realizada em formulário assistencial; dessa forma, não houve riscos adicionais para os pacientes incluídos. Potenciais benefícios para a população estudada poderão ser obtidos a partir da melhor compreensão epidemiológica da LRA em nosso meio, mais especificamente a caracterização de fatores de risco para necessidade de diálise e óbito, com resultantes propostas de melhoria na assistência e possivelmente prevenção.

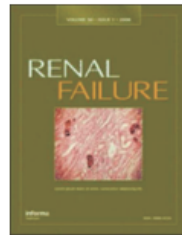
Devido à natureza retrospectiva e observacional do projeto proposto, considerando-se a não interferência na condução clínica e ainda a grande dificuldade ou até impossibilidade de contatar os pacientes envolvidos (por motivo de alta ou óbito), os pesquisadores solicitaram liberação de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi submetido sob número de protocolo CEP/HGRS 05/10 (Anexo 2) , tendo sido aprovado para execução conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

ARTIGO 1

“Association between low serum creatinine levels and mortality in septic acute kidney injury”. Renal Failure [submetido, *vide* Normas de Publicação no ANEXO 3 e carta ao Editor, no ANEXO 4].

6. Artigo

Renal Failure



Association between lower serum creatinine levels and mortality in septic acute kidney injury

Journal:	<i>Renal Failure</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Clinical Studies
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	de Souza, Sergio; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, MEDICINA Matos, Rodrigo; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, MEDICINA Barros, Luisa; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, MEDICINA ROCHA, PAULO; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, MEDICINA
Keywords:	Acute Kidney Injury, Renal Dialysis, Creatinine, Hemodialfiltration, Risk Factors, Mortality

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Clinical Study

Association between lower serum creatinine levels and mortality in septic acute kidney injury

Authors and affiliations: Sérgio Pinto de Souza^{1,2} (souzasp@gmail.com), Rodrigo Santos Matos² (rodrigo_smatos@yahoo.com.br), Luisa Leite Barros² (luisalbarros@yahoo.com), Paulo Novis Rocha^{1,2} (paulonrocha@ufba.br)

1. Hospital Geral Roberto Santos. Rua Direta do Saboeiro, s/nº, Cabula, 41.180-000 Salvador, Bahia.

2. Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/nº, Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brazil, CEP: 40110-100.

Corresponding author: Paulo Novis Rocha, M.D., Ph.D. Associate Professor of Medicine and Nephrology. Medical School of the Federal University of Bahia.

Mailing address: Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina, Av. Reitor Miguel Calmon, s/nº, Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brazil CEP: 40110-100. E-mail: paulonrocha@ufba.br

Key Words: 1) Acute Kidney Injury; 2) Renal Dialysis; 3) Creatinine; 4) Hemodialfiltration; 5) Risk Factors; 6) Mortality.

Running head: Low serum creatinine predicts mortality in AKI

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Funding sources: Fundação ABM de Pesquisa e Extensão na Área da Saúde (FABAMED); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

For Peer Review Only

2

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Rational: Sepsis is a leading precipitant of Acute Kidney Injury (AKI) in intensive care unit (ICU) patients, and is associated with a high mortality rate. Although risk factors for mortality and dialysis in septic AKI have been described, serum creatinine levels have not been consistently associated with mortality. **Objectives:** To evaluate the role of serum creatinine as a risk factor for mortality in a cohort of AKI patients of predominantly septic etiology. **Main findings:** 114 patients were followed. Most had sepsis (84%), AKIN stage III (69%) and oliguria (62%) at first consultation. Dialysis was performed in 66% and overall mortality was 70%. Median serum creatinine in survivors and non-survivors was 3.95mg/dl (2.63 – 5.28) and 2.75mg/dl (1.81 – 3.69), respectively ($p=0.004$). In the multivariable model, a lower serum creatinine at first consultation was independently associated with higher mortality (OR 0.69, 95% CI 0.50 to 0.97, $p=0.033$), even after adjustment for other covariables. **Conclusions:** In a cohort of septic AKI, we described an inverse association between serum creatinine and mortality. Potential explanations for this finding include: delay in diagnosis, fluid overload with hemodilution of serum creatinine or poor nutritional status. This finding may also help to explain the low discriminative power of general severity scores – that assign higher risks to higher creatinine levels – in septic AKI patients.

3

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a frequent and often fatal complication of critical illness (1;2). The causes of AKI in this setting are diverse but sepsis and septic shock are by far the most common etiologies (3). Despite enormous advances in our ability to care for the critically ill that occurred over the last decades, especially in the area of renal replacement therapy (RRT), the mortality of septic patients with AKI remains unacceptably high, reaching up to 80% in some studies (4-6). There is substantial evidence from clinical studies that AKI adversely influences both short and long-term outcomes in ICU patients (7). The risk factors for short-term mortality in these patients include older age, need for dialysis, and extra-renal organ failure (8). Interestingly, some studies have found an inverse association between serum creatinine and mortality in unselected AKI patients (3, 9, 10, 11).

The diagnosis of AKI by AKIN and RIFLE criteria rests mainly upon the detection of changes in serum creatinine (12, 13), with higher values resulting in higher stages. Some authors have suggested that higher AKIN stages are associated with worse clinical outcomes (13, 14). From these observations, it could be derived that higher serum creatinine levels would be associated with increased mortality. However, the opposite was observed in a multicenter cohort of unselected AKI patients (2), where lower serum creatinine levels were found to be associated with higher mortality. Indeed, serum creatinine is a known marker of nutritional status, and lower values have been linked to mortality in maintenance hemodialysis patients (15). Nevertheless, the relationship between serum creatinine and mortality in septic AKI remains controversial. Herein, we investigated the role of creatinine levels as a predictor of

1
2
3 mortality in a population of critically ill patients with established AKI of mainly septic
4
5 etiology.
6
7
8
9
10

11 Materials and Methods

12
13
14
15
16
17
18
19 Study population: We included all AKI patients who underwent nephrology
20
21 consultation in the ICU of a public hospital in Salvador-Bahia, Brazil, for a sixteen-
22
23 month period. The hospital's ICU is a 32-bed clinical and surgical unit. Chronic kidney
24
25 disease stage 5, diagnosed according current guidelines (16), and kidney transplant
26
27 patients were excluded.
28
29

30
31 Data collection and definitions: This is a prospective observational cohort study.
32
33 Standard physiological and laboratorial data were recorded on a daily basis. AKI was
34
35 defined and staged according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN), utilizing
36
37 creatinine criteria (17). Baseline creatinine was defined as the lowest level during
38
39 hospital stay (13, 17); when unavailable, it was back-estimated using the Modification
40
41 of Diet in Renal Disease (MDRD) equation (17). Sepsis was diagnosed in accordance
42
43 with current guidelines (18), and septic etiology of AKI defined if sepsis preceded AKI
44
45 and was considered its major precipitant. Oliguria was arbitrarily defined as a urinary
46
47 output less than 400 ml per day. Serum levels of urea (in mg/dl) were divided by 2.2 to
48
49 obtain blood urea nitrogen (BUN) levels. Highest serum lactate, lowest serum
50
51 bicarbonate and norepinephrine use (at least an 1-hour continuous infusion) were
52
53 recorded; initial serum creatinine, septic AKI, and initial PO₂/FIO₂ ratio were
54
55 categorized at the first nephrology consult day. Lactate and PO₂ were obtained from
56
57
58
59
60

5

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3 arterial blood gas analysis (Radiometer ABL 520 Blood Gas analyzer®, Radiometer,
4 Copenhagen); “peak lactate” was the highest serum lactate level recorded throughout
5 the ICU stay. Inspired oxygen fraction were recorded from ventilator settings or
6 calculated from oxygen flow in non-invasive devices.
7
8
9
10

11
12 Patient management: Dialysis treatment was instituted and individualized at the
13 discretion of the attending nephrologist. The timing of initiation of RRT as well as the
14 dose and mode of dialysis were individualized and aimed at correcting fluid, electrolyte,
15 acid-base and metabolic disturbances. Intermittent Hemodialysis (IHD) and Sustained
16 Low Efficiency Dialysis (SLED) were performed with the Fresenius 4008S machine
17 (Fresenius Medical Devices, Bad Hamburg, Germany). Continuous veno-venous
18 hemodiafiltration (CVVHDF) was performed with the PRISMA system (Gambro Renal
19 Products, Lakewood, CO). Unfractionated heparin was the only anticoagulant used; it
20 was avoided in the presence of significant thrombocytopenia (<100.000/ml),
21 hemorrhagic disturbances or recent surgery. The study protocol was approved by the
22 hospital’s ethics committee.
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 Statistical Analysis: Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical
39 variables were expressed as percentages and continuous variables as mean ± standard
40 deviation or median and interquartile range (IQR), depending upon the shape of the
41 distribution of frequencies (Gaussian versus non-Gaussian). Comparisons between two
42 groups were performed using the Pearson Chi-square or Fisher’s exact test for
43 categorical variables or the Student’s t or Mann-Whitney U tests for continuous
44 variables. We used univariable logistic regression analyses as a screening tool to
45 perform a backward stepwise multivariable model to identify independent predictors of
46 dialysis and death. Variables that showed an association with the outcome characterized
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

6

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3 by a p value < 0.25 on univariable analyses were selected for the multivariable analysis.
4
5 P values < 0.05 in the final multivariable model were considered statistically significant.
6
7 Model fit was assessed with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test; all calculations
8
9 were performed using the statistical software package SPSS 19.0 for Windows (SPSS
10
11 Inc. Chicago, IL).
12
13
14
15
16
17

18 Results

19
20
21
22
23 One hundred fourteen patients were followed. Mean age was 55.8 years; most (61.0%)
24
25 were older than 60 years. The vast majority had sepsis (84.2%), needed mechanical
26
27 ventilation (88.6%) and norepinephrine infusion (75.4%). At first consultation, 69.3%
28
29 had stage III AKI; 65.8% underwent dialysis. Overall ICU mortality was 70.2%; among
30
31 survivors, most (88.2%) recovered enough renal function to leave the ICU without the
32
33 need for dialysis. The demographic characteristics of the study group are described in
34
35 Table 1.
36
37
38
39

40
41 The median time from consultation to first dialysis was less than 24 hours and most
42
43 patients (59.2%) dialyzed on day 0 (the day of the first consultation). BUN (mean \pm SD)
44
45 levels at the time of the first dialysis were 79.3 ± 29.6 mg/dl. The median time spent on
46
47 dialysis was 3 days (IQR 0 to 8.7 days). Anticoagulation was used in only 35.4% of the
48
49 patients. In patients that used a single dialysis method, the most commonly used
50
51 modalities were: IHD in 44.8% and CVVHDF in 26.8%; a minority (7.4%) of patients
52
53 were treated with SLED. The remaining 21.0% of patients used a combination of the
54
55 above methods.
56
57
58
59
60

7

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

To identify predictors of need for dialysis, we conducted logistic regression analyses. During univariable procedures, seven independent variables measured at first nephrology consultation were selected to enter the multivariable model: serum creatinine, serum lactate > 2.5mmol/l, noradrenaline use, AKIN score, PO₂/FIO₂ ratio, oliguria and BUN levels. As shown in table 2, three of these remained independently associated with dialysis in the multivariable model.

Clinical and laboratorial data in survivors and non-survivors are shown in Table 3. Median serum creatinine in survivors and non-survivors was 3.95mg/dl (2.63 – 5.28) and 2.75mg/dl (1.81 – 3.69), respectively (p=0.004) (Figure 1).

Five variables were selected for the multivariate logistic regression model for mortality: lowest PO₂/FIO₂, norepinephrine use, initial serum creatinine, lowest serum bicarbonate and peak lactate. As shown in table 4, only four variables remained independently associated with mortality in the multivariable model, with an odds ratio of 0.69 for initial serum creatinine (CI 0.50 to 0.97, p=0.033).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

In this prospective, single-center study of critically ill patients with AKI of chiefly septic etiology, serum creatinine levels were found to be inversely and independently associated with mortality. In this population, for each increase of 1mg/dl in serum creatinine at initial nephrology consultation, there was a 31% decrease in the odds of death.

Other authors have described similar findings. Cole *et al* found lower pre-hospital, entry and peak ICU creatinine levels in non-survivors of AKI, although this association was non-significant (5). Metha *et al* identified low creatinine and high BUN as risk factors for mortality in AKI patients (2), but their data comes from a multicenter cohort with low percentage of septic patients (19); herein, we demonstrated this finding in a population of mainly sepsis-induced AKI diagnosed by AKIN criteria.

Since it is not plausible that lower creatinine levels increase mortality directly, this relationship is likely mediated by intervening variables (figure 2). For example, Macedo *et al* (20) proposed that increases in total body water alter the volume of distribution of creatinine, resulting in artificially lower levels. Although early, goal-directed fluid resuscitation is considered essential in sepsis treatment (21), excessive fluid administration has been linked to higher mortality in septic AKI, as well as to lower serum creatinine at AKI diagnosis (20, 22, 23). A lower creatinine might result, consequently, in late recognition and underestimation of AKI severity. This could delay not only consultation, which in itself has been linked to increased ICU mortality (24), but also dialysis treatment. Our data may help explain, likewise, why general severity scores that assign higher risks to higher serum creatinine levels have been found to underestimate mortality in AKI patients (25, 26, 27, 28).

9

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Serum creatinine is also a marker for muscle mass and nutritional status. In a large multinational prospective cohort of maintenance hemodialysis patients, there was higher mortality among those with lower serum creatinine and albumin levels (15). While nutritional markers like albumin, cholesterol and nitrogen balance have recently been inversely associated to mortality (29) in the AKI population, the role of serum creatinine has not been consolidated in septic AKI.

This work has several limitations. It is a single center study involving a relatively small number of patients. Since we only included patients for whom a nephrology consult was requested, less severe AKI patients, with spontaneous recovery, may be underrepresented. Likewise, as we did not record fluid balance or evaluated nutritional status, we can only speculate that these conditions may have been responsible for our findings.

Although the risk factors for developing AKI have been extensively discussed in the literature, the predictors of mortality in patients who have already developed the syndrome, mainly in septic AKI, are not well known. Our finding that low creatinine is a risk factor for mortality, therefore, reinforces the suggestion that other factors linked to sepsis (malnutrition, fluid overload) or late consultation could directly influence the higher mortality in this group of patients. In view of the limitations of serum creatinine in septic AKI, the need for new biomarkers for diagnosing and staging this syndrome are urgently needed. Advances in this field could also result in more appropriate predictive scores for evaluating the risk of mortality in critical care AKI patients.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest.

10

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Druml W. Prognosis of acute renal failure 1975-1995. *Nephron*. 1996;73(1):8-15.
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-1621.
3. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl*. 1998;66:S16-S24.
4. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(2):293-299.
5. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):191-196.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;17:294(7):813-818.
7. Singbart K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81:819-825.
8. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*. 2006;70:1120-1126.
9. Metha RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining Predictive Models in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1350-1357.
10. Chen YC, Tsai MH, Hsu CW et al. Role of serum creatinine and prognostic scoring systems in assessing hospital mortality in critically ill cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Nephrol*. 2003;16:558-565.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

11. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol.* 1996;46:206–211.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
13. Gaião S, Cruz DN, Chertow GM et al. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:812–814.
14. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365–3370.
15. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder JS et al. Independent and joint of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of Renal Nutrition.* 2010;20:224-234.
16. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–47.
17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA 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.* 2004;8:R204–R212.
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

19. Metha RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining Predictive Models in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1350–1357.
20. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2010;14:R82.
21. Angus, DC. Management of sepsis. *JAMA.* 2011;305:1469-1477.
22. Bouchard J, Sokoko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76:422-427.
23. Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12:R74.
24. Ponce D, Zorzenon CP, Santos NY, Balbi AL. Early nephrology consultation can have impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3202-3206.
25. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1837-1843.
26. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1022-1030.
27. Gill N, Nally JV, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest.* 2005;128(4):2847-2863.
28. Costa e Silva VT, Castro I, Liaño F, Muriel A, Rodríguez-Palomares JR, Yu L. Performance of the third generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;0:1–7.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lnrf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

29. Berbel MN, Pinto MP, Ponce D et al. Nutritional aspects in acute kidney injury. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(5):587-592.

For Peer Review Only

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1.

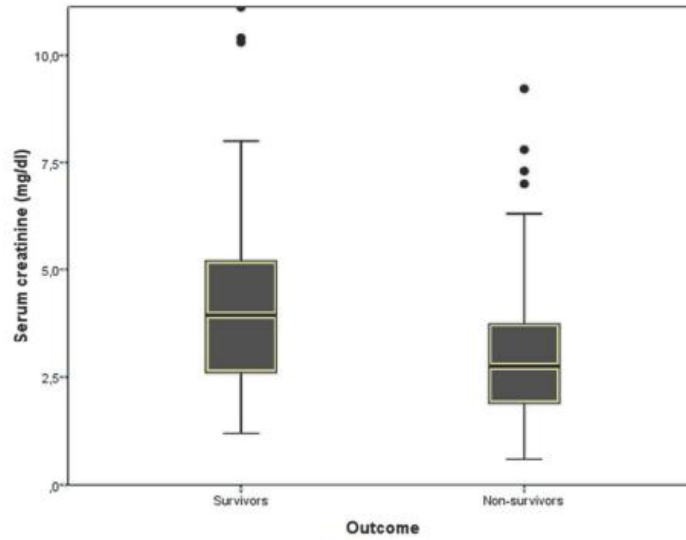


Figure 2.

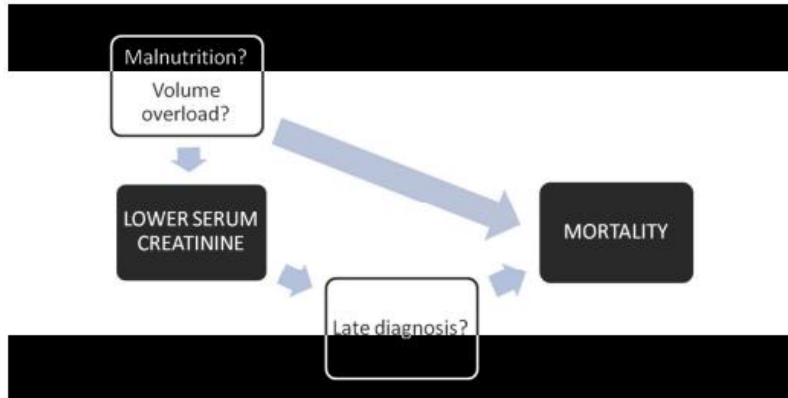


Table 1.

Variables	Relative frequency (%)
Age groups (years)	
< 40	15.0
40 – 60	24.0
60 – 80	50.4
≥ 80	10.6
Female gender	54.4
Non-white race	66.0
Sepsis diagnosis	84.2
Mechanical ventilation	88.6
Any vasoactive drug	86.0
Norepinephrine use	75.4
Oliguria	62.3
AKIN stage at first consult	
Stage I	9.7
Stage II	21.1
Stage III	69.3
Dialysis	65.8
Mortality	70.2
Recovery of renal function among survivors	88.2

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> Email: PScottfinn@aol.com

Table 2.

Variables	OR	95% Confidence Interval		p
		Lower	Upper	
Serum creatinine (continuous)	1.68	1.10	2.54	0.015
Oliguria (yes/no)	4.13	1.30	13.1	0.016
Noradrenaline use (yes/no)	0.23	0.07	0.71	0.011

Method: Backward Logistic Regression. Model fit: overall correct classification 70.93%; Hosmer and Lemeshow Goodness of Fit test 0.51; Nagelkerke R² 0.32; no outliers found.

Table 3.

Variables	All patients (n=114)	Outcome		p ¹
		Non-survivors (n=75)	Survivors (n=39)	
Age (years) ²	60.00 (39.25 – 74.00)	61.00 (45.50 – 76.50)	42.00 (23.50 – 60.50)	0.010
Norepinephrine use	75.40%	87.50%	47.00%	< 0.001
Highest lactate (mg/dl) ²	3.60 (2.10 – 5.00)	4.20 (2.34 – 6.06)	1.90 (1.03 – 2.78)	<0.001
AKIN III at first consultation	69.30%	68.75%	70.50%	0.301
Lowest bicarbonate (mg/dl) ²	15.20 (12.97 – 18.00)	14.00 (12.25 – 16.75)	17.70 (14.37 – 19.62)	0.001
Lowest PO ₂ /FIO ₂ ²	192.00 (125.00 – 272.50)	164.00 (113.95 – 242.25)	296.34 (196.00–180.00)	<0.001

¹Comparisons between survivors and non-survivors

²Data are presented as median and interquartile range (P25% – P75%)

Table 4.

Variables	OR	95% Confidence Interval		p
		Lower	Upper	
Initial serum creatinine	0.69	0.50	0.97	0.033
Lowest serum bicarbonate	0.80	0.67	0.96	0.020
Highest serum lactate	2.06	1.28	3.29	0.003
Lowest PO ₂ /FIO ₂ ratio	0.99	0.98	0.99	0.023

Method: Backward Logistic Regression. Variables removed from the equation:

Norepinephrine use. Model fit: overall correct classification 84.2%; Hosmer and

Lemeshow Goodness of Fit test 0.873; Nagelkerke R² 0.585.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of 114 ICU patients with AKI.

Table 2. Multivariate logistic regression analysis for predictors of dialysis.

Table 3. Clinical and laboratorial data of critically ill AKI patients according to outcome.

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for predictors of death.

Figure 1. Initial serum creatinine levels in AKI patients according to outcome.

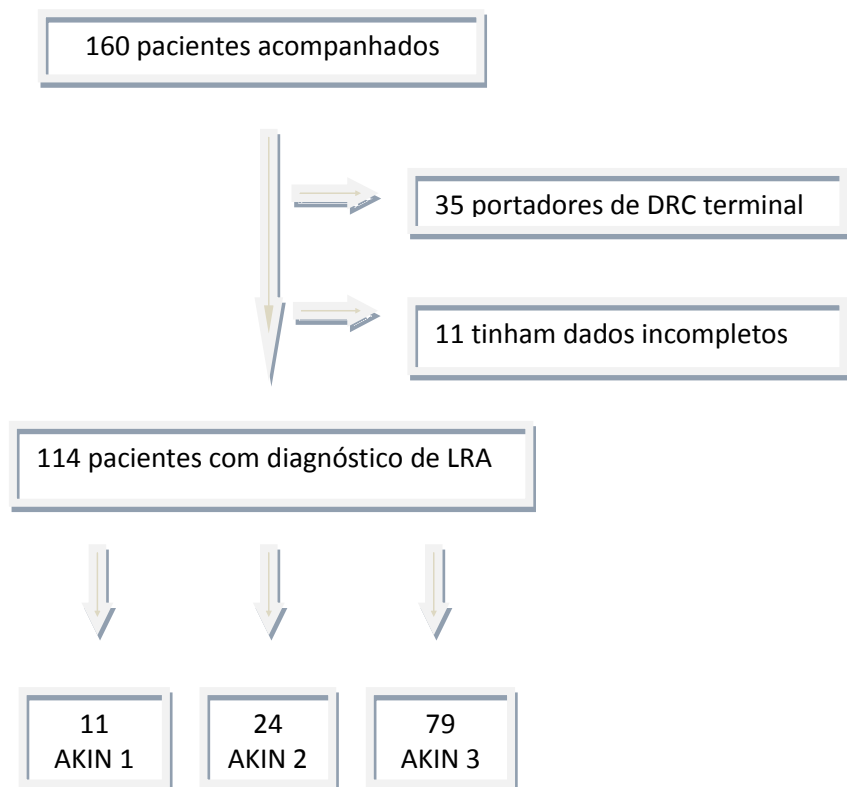
Figure 2. Proposed model to explain the association between lower serum creatinine and mortality.

7. Resultados

7.1 Aspectos gerais

Entre 11/07/2006 e 07/11/2007, 160 pacientes internados na Unidade de Terapia intensiva Adulto foram acompanhados pelo serviço de nefrologia do Hospital Geral Roberto Santos. Destes, 46 foram excluídos das análises; 35 tiveram diagnóstico de doença renal crônica terminal e 11 apresentavam dados insuficientes para análise (Figura 1).

Figura 1. Pacientes acompanhados na UTI geral do HGRS, entre 11/07/2006 e 07/11/2007.



A mediana do tempo de acompanhamento foi de 5,2 dias (intervalo interquartilico de 2,0 a 13,5 dias). As características demográficas do grupo de estudo são descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínico-laboratoriais e desfechos de 114 pacientes críticos com LRA.

Variáveis	
Idade (anos) ²	60,0 (39,2 a 64,0)
Faixa etária (anos) ¹	
< 40	15,0
40 – 60	24,0
60 – 80	50,4
≥ 80	10,6
Sexo feminino ¹	54,4
Raça não – branca ¹	66,0
Sepse ¹	84,2
Ventilação mecânica ¹	88,6
Uso de drogas vasoativas ¹	86,0
Noradrenalina ¹	72,8
≤ 1 µg/kg/min	41,2
> 1 µg/kg/min	31,6
Dopamina ¹	4,4
Dobutamina ¹	36,0
Oligúria ¹	62,3
Furosemida ¹	12,3
Categoria da LRA ¹	
Clínica	57,9
Cirúrgica	36,0
Obstétrica	4,4
Obstrutiva	1,8
Estágio da LRA na primeira avaliação ¹	
AKIN 1	9,7

<i>AKIN</i> 2	21,1
<i>AKIN</i> 3	69,3
Hemoglobina (g/dl) ²	9,1 (7,5 a 10,5)
Creatinina (mg/dl) ²	2,9 (2,1 a 4,6)
Creatinina basal (mg/dl) ^{2,3}	1,3 (0,9 a 2,0)
Uréia (mg/dl) ²	117,5 (86,2 a 165,5)
Sódio (mEq/l) ²	138,0 (131,5 a 141,0)
Potássio (mEq/l) ²	4,4 (3,6 a 5,1)
Lactato (mmol/l) ²	2,1 (1,4 a 3,0)
Bicarbonato (mmol/l) ²	17,3 (13,9 a 20,0)
Diálise ¹	65,8
Mortalidade ¹	70,2
Recuperação da função renal nos sobreviventes ¹	88,2

¹ Percentual válido do total. ² Mediana (P25;P75) ³ Creatinina à admissão ou menor creatinina durante a internação hospitalar, obtida em 65,8% dos pacientes (n=75). Variáveis laboratoriais obtidas na primeira avaliação nefrológica, exceto a creatinina basal.

A mediana de idade foi de 60 anos; os pacientes, em sua maioria, (61%) tinham mais que 60 anos. Houve discreta predominância de mulheres (54,4%) e de indivíduos não-brancos (66%). A maioria dos pacientes recebeu diagnóstico de sepse (84,2%), necessitou de suporte ventilatório invasivo (88,6%) e de drogas vasoativas (86,0%) durante a internação na UTI. Observou-se oligúria no momento do diagnóstico da LRA em 62,3% dos casos, mas o uso de furosemida foi infrequente (12,3%). A LRA foi definida como associada a causas clínicas em 57,9% dos casos; etiologias cirúrgicas, obstétricas e obstrutivas foram encontradas em 36,0%, 4,4% e 1,8% dos pacientes, respectivamente. A maioria dos pacientes (69,3%) foram classificados em estágio 3 pelo critério AKIN no momento da primeira consulta nefrológica; 21,1% foram classificados no estágio 2 e 9,7% no estágio 1. Sessenta e cinco por cento dos pacientes foram

submetidos a tratamento dialítico; os pacientes que foram dialisados eram mais jovens que os não submetidos a tratamento dialítico ($52,7 \pm 21,5$ anos versus $61,4 \pm 18,7$ anos). A mortalidade geral na UTI foi de 70,2%; os pacientes que foram a óbito eram mais idosos que os sobreviventes ($59,4 \pm 20$ anos versus $47,8 \pm 20,9$ anos). Entre os sobreviventes, a vasta maioria (88,2%) recuperou função renal, tendo alta da UTI sem necessidade de continuar tratamento dialítico.

A tabela 2 mostra as características dos procedimentos dialíticos dos 75 pacientes que necessitaram deste tratamento. O tempo mediano entre a primeira consulta até a primeira diálise foi de menos de 24 horas; de fato, a maioria destes pacientes (59,2%) recebeu tratamento dialítico no dia da primeira consulta nefrológica na UTI.

Tabela 2. Características dos procedimentos dialíticos de 75 pacientes.

Variáveis	N = 75
Tempo entre a 1ª. consulta e a 1ª diálise, (dias) ¹	0 (0 a 1,0)
Diálise no dia 0	59,2%
Diálise no dia 1	16,9%
Tempo em diálise (dias) ¹	3 (1 a 8,7)
Uso de heparina nos procedimentos dialíticos	35,4%
Modalidade dialítica	
IHD	44,8%
SLED	7,4%
CVVHDF	26,8%
IHD+SLED	2,9%
IHD+CVVHDF	11,8%
IHD+SLED+CVVHDF	4,8%
SLED + CVVHDF	1,5%

IHD: Hemodiálise Intermitente; SLED: Sustained Low-Efficiency Dialysis; CVVHDF: Hemodiafiltração venovenosa contínua. ¹ Mediana (P25%, P75%).

A sobrevivência foi maior em pacientes tratados com hemodiálise intermitente comparando-se com os tratados com métodos lentos (tabela 3). Deve-se ressaltar, entretanto, que ocorreu mais frequentemente instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão tecidual nos pacientes tratados pelos métodos lentos, evidenciada pelo uso mais frequente de noradrenalina em doses elevadas, bem como por níveis mais elevados de lactato arterial no início do tratamento dialítico.

Tabela 3. Sobrevivência por modalidade dialítica e fatores que podem ter influenciado a escolha do método.

	IHD	Métodos Lentos	Valor p
Sobrevivência	61,2%	7,6%	<0,000 ^a
Noradrenalina > 1 µg/kg/min	3,2%	57,0%	<0,000 ^a
Lactato no início da diálise	1,4 (1,1 a 1,7)	2,6 (1,7 a 3,8)	<0,000 ^b

IHD: Hemodiálise Intermitente. Os métodos lentos compreendem SLED e CVVHDF; pacientes que fizeram uso de mais de um método dialítico foram excluídos desta análise. O nível sérico de lactato está descrito como mediana (P25%, P75%), em mmol/l. ^a Teste exato de Fisher; ^b Teste de Mann Whitney; (n=57 pacientes).

Observamos, ainda, maior proporção de uso de noradrenalina no momento da primeira consulta nefrológica entre os pacientes que não foram dialisados (tabela 4).

Observamos, também, diferença estatisticamente significativa da idade, sexo, classificação *AKIN* 3, oligúria, uso de noradrenalina ao início do acompanhamento, níveis de ureia, sódio e creatinina séricos, razão pO₂/FIO₂ e lactato sérico acima de 2,5mmol/l, entre os pacientes que realizaram tratamento

dialítico comparado aos que não realizaram (Tabela 4); cinco destas variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada (Tabela 5).

Tabela 4. Características clínico-laboratoriais e de sfecho em 144 pacientes com LRA, estratificados por diálise.

	Diálise		RC Univariad a	Valor p
	Sim (n = 80)	Não (n = 34)		
Idade ¹ (anos)	56,0 (33 a 73)	65,0 (45 a 75)	0,97	0,045
Sexo masculino ²	50,7	35,9	1,83	0,135
Oligúria ²	69,3	48,7	2,38	0,033
Uso de noradrenalina ²	26,7	51,3	0,34	0,102
Noradrenalina >1ucg/kg/min ²	29,7	36,8	1,37	0,442
AKIN 3 ²	80,0	48,7	2,22	<0,000
LRA Séptica ²	85,3	82,1	1,27	0,649
Creatinina sérica ¹	3,7 (2,6 a 5,1)	2,2 (1,8 a 2,7)	1,98	<0,000
Lactato sérico >2,5 mmol/l ²	29,3	50,0	0,41	0,033
Lactato sérico (mmol/l) ¹	1,7 (1,2 a 2,6)	2,5 (1,7 a 3,7)	0,89	0,313
Uréia sérica (mg/dl) ¹	139,0 (104,0 a 189,0)	89,0 (65,2 a 115,7)	1,01	<0,000
Plaquetas ¹ (u/ul)	16,1x10 ⁵ (84,0 a 289,5)	17,2x10 ⁵ (69,2 a 274,5)	1,00	0,864
Sódio ¹	137,0	138,0	0,97	0,205

(mg/dl)	(129,7 a 140,2)	(134,0 a 144,0)		
Potássio inicial ¹	4,49	4,4	0,98	0,992
(mg/dl)	(3,4 a 5,1)	(3,7 a 5,3)		
Relação	288,0	230,5	1,00	0,205
pO ₂ /FiO ₂ ¹	(182,0 a 403,0)	(135,5 a 336,7)		
Bicarbonato	17,3	17,3	1,02	0,610
inicial (mg/dl) ¹	(13,6 a 20,1)	(14,3 a 19,9)		
Mortalidade ²	69,3	71,8	1,12	0,785

¹ Mediana e intervalo interquartil. ² Percentual válido do total. Variáveis mensuradas na primeira consulta nefrológica, exceto recuperação da função renal e mortalidade.

7.2 Análise de regressão logística multivariada para predição de diálise

Para identificação de preditores de diálise, realizamos análise de regressão logística multivariada. Cinco variáveis mensuradas no momento da primeira consulta nefrológica, selecionadas a partir da análise univariada, foram incluídas no modelo multivariado: uso de noradrenalina, idade, oligúria, uréia e lactato sérico acima de 2,5mmol/l. Conforme descrito na tabela 5, quatro destas variáveis permaneceram independentemente associadas à diálise no modelo multivariado.

Tabela 5. Análise de Regressão Logística Multivariada para predição de diálise.

Variáveis	RC	IC 95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Uréia sérica	1,02	1,01	1,03	<0,000
Oligúria	2,99	1,05	8,48	0,039
Uso de Noradrenalina	0,21	0,07	0,62	0,005
Idade	0,97	0,94	0,99	0,037

Método Backward LR. Adequação do modelo: classificação correta geral de 77,7%; Teste de Hosmer and Lemeshow *goodness of fit* 0,415; Nagelkerke R² 0,421; não houve “outliers”.

7.3 Análise de regressão logística univariada para predição de mortalidade

Para a escolha de variáveis incluídas no modelo multivariado para predição de mortalidade, realizamos procedimento de regressão logística univariada. A tabela 6 descreve as variáveis clínico-laboratoriais testadas no modelo univariado.

Tabela 6. Variáveis clínico-laboratoriais em 114 pacientes com LRA, estratificado por mortalidade.

	Óbito		RC univariada	Valor p
	Sim (n = 80)	Não (n = 34)		
Idade ¹	61,00 (45,50 a 76,50)	42,00 (23,50 a 60,50)	1,02	0,011
Sexo masculino ²	55,0	47,1	0,92	0,840
LRA Séptica ²	90,0	70,6	3,75	0,013
Uso de noradrenalina ²	87,5	47,0	7,17	0,001
Ventilação mecânica ²	96,3	70,6	10,69	0,001
Oligúria ²	67,5	50,0	2,07	0,080
Diálise ²	65,0	67,6	0,88	0,785
Creatinina ¹ (mg/dl)	2,7 (1,9 a 3,7)	3,9 (2,6 a 5,2)	0,78	0,006
Creatinina basal ¹ (mg/dl)	1,2 (0,9 a 1,67)	1,5 (0,9 a 2,5)	0,77	0,092
Categoria da LRA ²				
Clínica	63,5	44,1	-	-

Cirúrgica	35,0	38,2	0,63	0,306
Obstétrica	1,3	11,8	0,74	0,024
Obstrutiva	0	5,9	0,00	0,999
Uréia ¹ (mg/dl)	116,0 (84,0 a 157,0)	126,0 (88,5 a 188,2)	0,99	0,093
Sódio ¹ (mEq/l)	138,0 (131,0 a 141,0)	138,0 (131,0 a 141,2)	0,98	0,425
Potássio ¹ (mEq/l)	4,4 (3,6 a 5,0)	4,6 (3,6 a 5,3)	0,97	0,875
Hemoglobina ¹ (g/dl)	9,0 (7,6 a 10,2)	9,1 (7,1 a 11,3)	0,96	0,667
Plaquetas ¹ (u/ul)	159 x10 ³ (72 a 264 x10 ³)	203 x10 ³ (119 a 380 x10 ³)	1,00	0,027
Lactato ¹ (mg/dl)	2,2 (1,3 a 3,3)	1,4 (1,1 a 1,7)	2,01	0,003
Lactato mais elevado ¹ (mg/dl)	4,20 (2,34 a 6,06)	1,90 (1,03 a 2,78)	2,33	<0,000
Menor relação pO ₂ /FiO ₂ ¹	164,0 (113,9 a 242,2)	296,3 (196,0 a 180,0)	0,99	0,005
Menor Bicarbonato (mg/dl) ¹	14,0 (12,2 a 16,7)	17,7 (14,3 a 19,6)	0,81	0,001

¹ Mediana e intervalo interquartil ² Percentual válido do total. Variáveis laboratoriais séricas.

7.4 Análise de regressão logística multivariada para predição de mortalidade

Para predição de mortalidade, as seguintes variáveis foram testadas: idade, sexo, sepse, uso de noradrenalina, ventilação mecânica, oligúria, diálise, creatinina, uréia, sódio, potássio, hemoglobina, plaquetas e lactato séricos mensurados na primeira avaliação nefrológica; menor relação pO₂/ FIO₂, menor bicarbonato sérico e lactato mais elevado. Inicialmente, onze variáveis foram pré-selecionadas com p ≤ 0,10: idade, sepse, uso de ventilação mecânica, uso de noradrenalina, oligúria, ureia, creatinina e maior lactato séricos, plaquetas, menor relação pO₂/ FIO₂ e menor bicarbonato sérico. Conforme descrito na tabela 7, quatro destas variáveis permaneceram independentemente associadas a mortalidade.

Tabela 7. Análise de Regressão Logística Multivariada para predição de mortalidade.

Variáveis	RC	IC 95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Creatinina sérica inicial	0,69	0,50	0,97	0,033
Menor bicarbonato sérico	0,80	0,67	0,96	0,020
Maior lactato sérico	2,06	1,28	3,29	0,003
Menor razão pO ₂ /FIO ₂	0,99	0,98	0,99	0,023

Método: Backward LR. Variáveis removidas da equação: Uso de noradrenalina. Adequação do modelo: Classificação correta geral 84.2%; Hosmer and Lemeshow *goodness of fit test* 0.873; Nagelkerke R² 0.585.

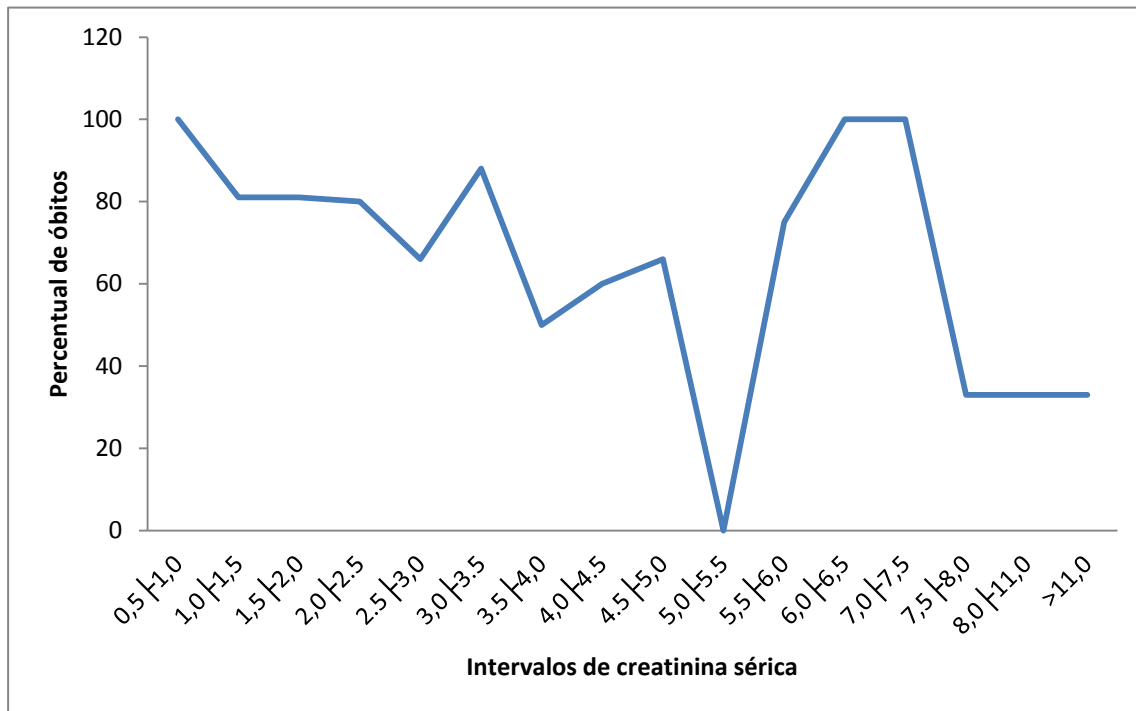
7.5 Avaliação da mortalidade por intervalos da creatinina sérica e outras variáveis intervenientes

Como observamos relação inversa entre creatinina sérica inicial e mortalidade, resolvemos detalhar a mortalidade nos pacientes agrupados em intervalos de creatinina sérica de 0,5mg/dl, para melhor descrever esta relação. Obtivemos os dados expostos na tabela 8, com a mortalidade dos pacientes pertencentes aos intervalos correspondentes. Os mesmos dados são descritos na figura 3.

Tabela 8. Número de pacientes e desfecho por intervalos de creatinina sérica.

Intervalo da creatinina sérica (mg/dl)	Número de pacientes	Desfecho: alta	Desfecho: óbito	% óbitos
0,5 1,0	5	0	5	100
1,0 1,5	11	2	9	81
1,5 2,0	11	2	9	81
2,0 2,5	15	3	12	80
2,5 3,0	21	7	14	66
3,0 3,5	9	1	8	88
3,5 4,0	8	4	4	50
4,0 4,5	5	2	3	60
4,5 5,0	9	3	6	66
5,0 5,5	3	0	0	0
5,5 6,0	4	1	3	75
6,0 6,5	3	0	3	100
7,0 7,5	2	0	2	100
7,5 8,0	3	2	1	33
8,0 11,0	3	2	1	33
≥11,0	3	2	1	33

Figura 2. Percentual de óbitos por intervalos de creatinina sérica inicial.



8. DISCUSSÃO

O presente estudo avalia uma coorte retrospectiva, observacional, de pacientes gravemente enfermos internados na UTI de um hospital público e terciário em Salvador, Bahia. A população estudada constituiu-se, sobretudo, de idosos com LRA estágio 3 (*AKIN*) na primeira consulta nefrológica, cuja etiologia foi predominantemente séptica e com perfil de elevada gravidade, evidenciado pelo uso frequente de drogas vasoativas e ventilação mecânica. Consoante com o elevado percentual de pacientes com LRA em estágios avançados, 65,8% foram submetidos a procedimentos dialíticos; observou-se ainda elevada mortalidade na coorte (70,2%). Objetivamos, com este estudo, identificar os preditores de diálise e mortalidade; os achados são comentados abaixo.

Pudemos identificar, já no dia da primeira consulta nefrológica na UTI, que a maioria dos pacientes apresentava estágio avançado de LRA, sendo que

muitos necessitaram de diálise neste mesmo dia. Estes aspectos são compatíveis com a solicitação tardia de avaliação nefrológica (80).

Metha e colaboradores, em 2002, avaliaram a relação entre o momento da consulta nefrológica e a evolução de 215 pacientes com LRA diagnosticada no dia de internação em UTI (critério diagnóstico: BUN >40mg/dl ou creatinina sérica >2mg/dl ou elevação acima de 1mg/dl) em quatro hospitais americanos no período de 1989 a 1995 (80). Foi observada maior mortalidade nos pacientes que tiveram consulta tardia (definida por consulta realizada após 48h da internação em UTI; observado mediana de 4 dias), tanto nos que foram dialisados quanto nos que não receberam tratamento dialítico. A associação observada, entretanto, não se manteve após realização de ajuste por escore de propensão e covariáveis; não foi possível excluir que a presença de falências orgânicas não-renais pudesse ser responsável pela maior mortalidade no grupo com consulta nefrológica tardia.

Em 2011, Ponce e colaboradores, na UNESP de Botucatu, publicaram trabalho descrevendo o impacto da avaliação nefrológica precoce na evolução de 148 pacientes com LRA em UTI em período de 23 meses (81). Foi observado que apenas 52% destes pacientes foram avaliados por nefrologistas; apesar de este grupo apresentar maiores níveis de creatinina, menor débito urinário, maior escore *ATN* e terem mais frequentemente indicação dialítica, sua mortalidade foi semelhante ao grupo não acompanhado pelo serviço de nefrologia. No grupo de pacientes com acompanhamento nefrológico, a avaliação tardia (≥ 48 horas do diagnóstico da LRA) ocorreu em 62,3% dos pacientes (mediana de 4,7 dias) e foi associada a maior mortalidade (88,2% versus 65,4%). Observou-se, ainda associação entre níveis mais baixos de creatinina e maior diurese neste subgrupo.

Tais trabalhos sugerem, portanto, associação entre avaliação nefrológica tardia e maior mortalidade; não se pode imputar, entretanto, tal diferença de

mortalidade aos cuidados nefrológicos. Tal diferença poderia ser justificada por maior gravidade de doença dos pacientes que são avaliados tardiamente, como observado por Metha e colaboradores (80). Em nossa coorte, observamos elevado percentual de pacientes em estágio avançado de LRA já na primeira consulta nefrológica na UTI, mas não colhemos dados que permitissem avaliar o tempo entre a internação na UTI, ou no hospital, e o diagnóstico da LRA; por outro lado, é possível que tenhamos elevado número de pacientes com LRA menos grave não acompanhados pelo serviço de nefrologia; logo, a ausência de tais dados limita a avaliação mais detalhada desta questão.

Como preditores de diálise, identificamos o uso de noradrenalina no momento da primeira consulta nefrológica, associado a RC de 0,21 (IC 95% 0,07 a 0,62) e idade, com RC de 0,97 (IC 95% 0,94 a 0,99); uréia sérica e presença de oligúria no mesmo momento apresentaram RC de 1,02 (IC 95% 1,01 a 1,03) e 2,99 (IC 95% 1,05 a 8,48), respectivamente.

Dados da literatura apontam que aproximadamente 11 a 20% dos pacientes com sepse tratados em UTI são submetidos a TRS (13,82); ademais, observa-se uma tendência de aumento na proporção dos pacientes com LRA que recebem tratamento dialítico (32, 31, 83), compreendendo cerca de 4 a 5% de todos os pacientes críticos (3). Embora não exista consenso sobre indicações específicas para o início do tratamento dialítico, Ricci e colaboradores encontraram, em inquérito realizado com nefrologistas e intensivistas, que a indicação mais frequente foi oligúria ou anúria (18). Outros parâmetros comumente utilizados são os níveis séricos de uréia, creatinina, edema pulmonar e perspectiva de hipercatabolismo (84,85). Embora existam poucos ensaios clínicos randomizados procurando determinar o momento mais adequado para iniciar o tratamento dialítico na LRA, existe consenso de que estas terapias devem ser iniciadas precocemente (86).

Apesar de termos observado concordância entre nível sérico de uréia e a presença de oligúria como indicações de diálise em nossa coorte e as indicações de diálise descritas na literatura, encontramos também como fator “protetor” de diálise o uso de noradrenalina e idade. Tal observação é contrária ao descrito na literatura, pois, como a ocorrência de LRA na sepse é proporcionalmente maior conforme a gravidade desta última – atingindo incidências de 19% na sepse, 23% na sepse grave e 51% no choque séptico (87) – esperaríamos encontrar mais frequentemente indicação dialítica nos pacientes em choque séptico. Entretanto, em nossa casuística, observamos frequentemente, entre os pacientes em choque, instabilidade hemodinâmica significativa, o que provavelmente inviabilizou em muitos doentes a realização do tratamento dialítico. Como descreve a tabela 4, entre os pacientes que realizaram tratamento dialítico, o uso de noradrenalina foi menos frequente comparado ao grupo que não realizou tratamento dialítico. Encontramos, ainda, maior percentual de pacientes com lactato sérico elevado no início do acompanhamento dos pacientes que não realizaram diálise, em relação aos que foram dialisados (Tabela 4). Como em nosso serviço realizava-se hemodiálise contínua apenas com banho de lactato (solução Lactasol®), pode ter havido contra-indicação para sua realização naqueles com nível sérico de lactato muito elevado. Pode-se sugerir, a partir destes dados, que os pacientes mais graves, mais idosos e que mais frequentemente utilizaram noradrenalina, e também necessitaram de doses mais elevadas deste vasopressor, apresentavam-se frequentemente tão instáveis que não puderam ser submetidos a tratamento dialítico, concorrendo para que houvesse associação inversa entre este tratamento e o uso de noradrenalina.

Observamos em nossa coorte, ainda, baixo percentual de pacientes que foram tratados com diuréticos; tal observação está em consonância com dados da literatura, que considera não haver indicação clara para o seu uso, e ainda com a falta de consenso sobre o seu efeito na evolução da LRA (88,89,90,91). O

uso desta classe de medicamentos é considerado ineficaz na ausência de fluxo urinário, sendo compatível a baixa frequência de utilização nos pacientes que acompanhamos, já que estes se apresentaram frequentemente com oligúria (62%) (92).

A mortalidade geral encontrada, de 70,2%, é comparável à descrita pela literatura para pacientes com LRA dialítica com similar nível de gravidade (54,11,12). Conforme esperado, pacientes com acentuado comprometimento circulatório, respiratório e hipóxia tecidual – evidenciados por pior oxigenação, nível sérico de bicarbonato mais baixo e de lactato sérico mais elevado – tiveram maior mortalidade. Uchino e colaboradores publicaram, em 2005, coorte prospectiva multicêntrica multinacional de 1738 pacientes com LRA (representando 5,7% de 29.269 pacientes maiores de 12 anos admitidos em UTI), em que a etiologia mais comum foi o choque séptico; uso de drogas vasopressoras, ventilação mecânica, etiologia séptica ou cardiogênica de choque e síndrome hepatorenal foram fatores de risco independentes para morte. Neste trabalho, a mortalidade geral foi de 60,3%, sendo que apenas 13,8% dos pacientes com LRA dialítica permaneceram dependentes de diálise na alta hospitalar. Foi utilizado o escore de gravidade *SAPS II*, sendo observada mediana de 48 (P25% a P75%, 38 a 61), com mortalidade predita de 46,1%, portanto bastante inferior à observada. Houve elevado percentual de pacientes em uso de ventilação mecânica (76%) e drogas vasopressoras ou inotrópicas (66,1%) (3).

Embora não tenhamos em nossa coorte avaliação formal por escores de gravidade tais como o *SAPS* ou o *APACHE*, houve elevado percentual de pacientes em uso de drogas vasoativas ou ventilação mecânica, tal como no estudo *BEST* (3). Outros estudos têm sugerido, também, que marcadores clínicos e de gravidade como o número de falências de órgãos apresentam boa correlação com o risco de mortalidade em pacientes críticos com LRA (6), ao passo que os

escores de risco gerais de segunda geração (*MPM*, *APACHE II*, *SAPS 1*) subestimam a mortalidade em pacientes críticos com LRA. (6,13,93). Entretanto, Costa e Silva e colaboradores, do grupo de IRA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, observaram boa performance, entre os escores de terceira geração, do *CSA SAPS 3* (área sob a curva *ROC* 0,8, *SMR* 1.0), na predição de mortalidade em 366 pacientes críticos com LRA; os escores *MPM-III* e *APACHE 3*, entretanto, subestimaram a mortalidade (*SMR* 1,46 e 2,09, respectivamente) nesta coorte (os valores relatados referem-se à aplicação dos escores no dia da primeira consulta nefrológica).(94).

Um achado interessante na regressão logística multivariada para mortalidade foi a creatinina sérica como fator protetor, com razão de chance de 0.69. Ou seja, para cada 1mg/dl de aumento na creatinina sérica, houve uma redução de 31% na mortalidade encontrada.

Muitos estudos já demonstraram que a creatinina, isoladamente, é um marcador insensível de função renal (94), frequentemente subestimando a gravidade da disfunção renal. Como a relação entre a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular é exponencial, reduções significativas da TFG podem refletir-se em aumentos discretos da creatinina nas fases iniciais da LRA (95)

Sabe-se, ainda, que a creatinina sérica não reflete adequadamente a taxa de filtração glomerular quando esta não é estável, como na LRA. Outros fatores que concorrem para a inacurácia da creatinina sérica como marcador da taxa de filtração glomerular são: diferença entre produção (aumentada por trauma, febre ou imobilização) e excreção da creatinina, e anormalidades na função hepática e massa muscular (a creatinina é formada no fígado a partir da creatina, cujo armazenamento ocorre no músculo). Como o volume de distribuição da creatinina sérica é aproximadamente igual à água corporal total (96,97), há

potencial superestimação da TFG secundária à diluição da creatinina sérica em pacientes submetidos a expansão hídrica significativa (84). A partir destas observações, um modelo de correção da creatinina sérica para o balanço hídrico foi proposto, sugerindo-se que seu uso poderia melhorar a acurácia diagnóstica da LRA em pacientes críticos (95). Entretanto, apesar destas limitações, sabe-se que o percentual de variação da creatinina sérica reflete razoavelmente bem as variações na taxa de filtração glomerular (19).

Alguns estudos já observaram relação inversa entre o nível sérico da creatinina e mortalidade na LRA (53,67,68,69). Cole e colaboradores descreveram menores níveis de creatinina prévias à admissão hospitalar, à admissão e da creatinina mais elevada em não sobreviventes de LRA, embora esta associação não fosse estatisticamente significativa (13). Embora Metha e colaboradores tenham identificado níveis elevados de *BUN* e baixos de creatinina (RC 0,70; IC 95% 0,63 a 0,81) como fatores de risco para mortalidade em pacientes com LRA (1), estes dados são provenientes de uma coorte multicêntrica com baixo percentual (18%) de pacientes com diagnóstico de sepse previamente à lesão renal (98), enquanto em nossa coorte houve predominância de LRA de etiologia séptica. Ademais, o critério diagnóstico utilizado por Metha e colaboradores para LRA foi *BUN* >40mg/dl ou creatinina sérica >2mg/dl, ou elevação acima de 1mg/dl para pacientes com disfunção renal prévia.

Algumas observações interessantes derivam da creatinina como fator de risco para mortalidade. Naturalmente, não acreditamos que ocorra uma relação causal entre menor creatinina sérica e maior mortalidade. Provavelmente, variáveis intervenientes, tais como desnutrição, sobrecarga volêmica com diluição da creatinina sérica ou menor produção da creatinina associada ao processo séptico poderiam influenciar, diretamente, maior mortalidade. Outrossim, o diagnóstico tardio da LRA, secundário à subestimativa da

disfunção renal, poderia, em consequência do retardo na instituição do tratamento, se associar a maior mortalidade (80).

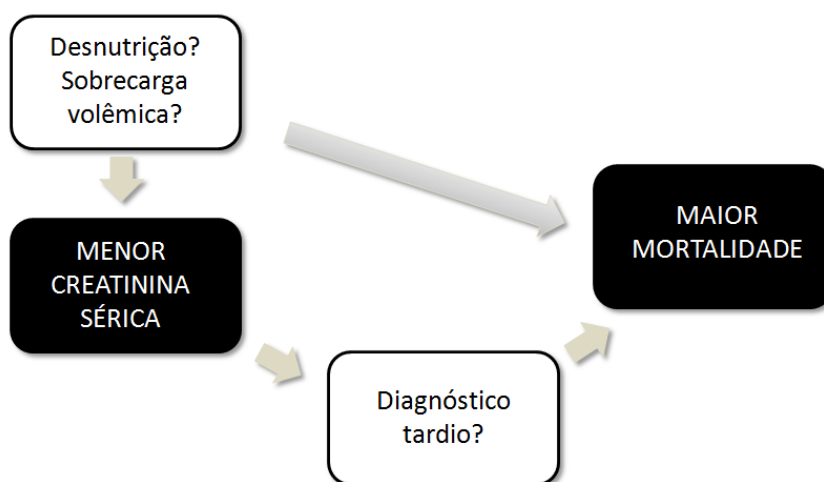
Já se sabe, atualmente, que a ressuscitação hídrica excessiva se associa a maior número de disfunções orgânicas e maior mortalidade em pacientes críticos (99). Payen e colaboradores, em 2008, encontraram uma relação direta entre sobrecarga hídrica e mortalidade em 1120 pacientes com LRA de etiologia séptica (100). Em 2009, Bouchard e colaboradores, do grupo *PICARD*, descreveram uma associação entre balanço hídrico positivo no momento do diagnóstico da LRA e mortalidade (101); tal diferença persistiu após ajuste para o escore *APACHE III* (79 nos pacientes sem sobrecarga volêmica e 90 nos pacientes com sobrecarga volêmica) e tratamento dialítico. Não foi observada, entretanto, associação com a recuperação da função renal; os autores observaram menor nível sérico da creatinina (2,19 mg/dl e 2,89mg/dl) e BUN (15,7 e 20,0 mmol/l) nos pacientes com sobrecarga hídrica, reconhecendo que tal diferença pode ter resultado em diagnóstico tardio naqueles com menores níveis séricos.

Os mecanismos possivelmente envolvidos na associação entre sobrecarga hídrica e o desenvolvimento de disfunção renal são diversos (99,101). Sugere-se que hipertensão intra-abdominal (102) e edema intersticial renal com consequente redução na taxa de filtração glomerular (103) estariam entre os principais.

Apesar de a ressuscitação volêmica ser considerada etapa essencial no restabelecimento do débito cardíaco, pressão arterial e perfusão renal em pacientes críticos, e em especial no tratamento da sepse (104), a sua administração excessiva se associa a disfunções orgânicas e maior mortalidade em pacientes críticos e com LRA. Outrossim, a diluição da creatinina sérica pode resultar em reconhecimento tardio da LRA, associando-se a pior desfecho

neste grupo de pacientes. Pode-se propor, portanto, uma relação entre baixa creatinina sérica, secundária a sobrecarga volêmica ou desnutrição, retardo no diagnóstico da LRA e mortalidade, descrito na figura 3.

Figura 3. Modelo proposto para explicar a relação entre baixa creatinina sérica e mortalidade em pacientes críticos com Lesão Renal Aguda.



A creatinina sérica é reconhecidamente um marcador nutricional; está bem estabelecida, na literatura, a associação inversa entre seu nível sérico e de outros marcadores, como a albumina, e mortalidade em pacientes em tratamento hemodialítico crônico (105). De forma semelhante, na LRA, a albumina, pré-albumina, colesterol total séricos e o balanço nitrogenado tem sido inversamente associados à mortalidade (71).

Em nossa coorte, observamos 88,2% de recuperação da função renal nos sobreviventes, número similar ao observado no estudo *BEST*; outros autores, contudo, relatam menores percentuais de recuperação, atribuídos habitualmente a prevalências mais elevadas de doença renal crônica; outros fatores de risco independentes descritos são doenças cardíacas, diabetes mellitus e doença vascular periférica (106).

Nosso estudo apresenta, entretanto, algumas limitações. Utilizamos amostra de conveniência em uma única instituição hospitalar, envolvendo um número relativamente pequeno de pacientes. Foram incluídos apenas os pacientes que tiveram consulta solicitada pelo plantonista médico das unidades envolvidas; logo, pacientes com LRA mais leve ou com recuperação espontânea estão provavelmente sub-representados. As informações coletadas nos prontuários foram insuficientes, ainda, para avaliação formal de escores de risco, sejam gerais ou específicos; no entanto, a maioria dos escores específicos para LRA tem origem em um único centro (69,107,108,109), e poucos tem sido validados fora de suas instituições originais (110,16). O elevado percentual de disfunções orgânicas, como por exemplo respiratória, representada pelo uso de ventilação mecânica (88,6%), e cardiovascular, pelo uso de drogas vasoativas (86,4%), torna os pacientes de nossa coorte comparáveis em gravidade às grandes coortes descritas na literatura, como a descrita no estudo *BEST*, que apresentou, respectivamente, 72,6% de pacientes em ventilação mecânica e 69,1% em uso de drogas vasoativas (3). A mortalidade em nosso estudo e no *BEST* foram ainda semelhantes, de 70,2% e 60,3%. Igualmente, o número de disfunções orgânicas tem sido apontado como fator preditor de mortalidade em pacientes críticos com LRA (67,109).

Outra limitação de nosso estudo foi a ausência de dados sobre peso dos pacientes ou balanço hídrico, o que nos permitiria avaliar associações entre os níveis mais baixos de creatinina e sobrecarga hídrica.

Uma implicação interessante de nossos achados refere-se à predição de mortalidade por escores de gravidade gerais em pacientes críticos com LRA; a maioria destes, como o *APACHE 2* (111), o *LODS* (112), o *SOFA* (113) e o *MODS* (114) atribuem mais pontos, e conseqüentemente maior mortalidade, a níveis mais elevados de creatinina sérica. A relação inversa entre creatinina sérica e mortalidade na IRA, descrita em nosso trabalho e em outros, poderia

ajudar a explicar a baixa acurácia destes escores nos pacientes críticos com IRA, contribuindo para a construção de escores gerais de mortalidade mais acurados.

Por outro lado, nossos achados ressaltam as limitações do uso da creatinina sérica no diagnóstico da LRA: elevação sérica tardia, influência de nutrição, sexo, idade e volemia são descritas como as principais (25). Dessa forma, o uso de novos biomarcadores pode resultar em avanços no diagnóstico e estadiamento dessa síndrome. Em consequência, se poderia não apenas criar melhores escores prognósticos, mas também permitir intervenções mais precoces e capazes de reduzir a elevada mortalidade associada à mesma.

9. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Apesar dos recentes avanços em diagnóstico e tratamento, a mortalidade associada à LRA, especialmente quando necessita de tratamento dialítico, tem permanecido excessivamente elevada. O frequente achado de subestimação da mortalidade entre pacientes com LRA pelos escores prognósticos gerais, bem como a baixa acurácia de escores específicos, sugere que fatores de risco não identificados ou incorretamente interpretados influenciariam no desempenho destes escores. Nosso achado de inversa correlação entre níveis séricos de creatinina e mortalidade em uma coorte com maioria de pacientes sépticos gera hipóteses quanto à influência do papel nutricional, sobrecarga volêmica ou mesmo aspectos fisiopatológicos intrínsecos ao processo séptico no prognóstico da LRA. Pretendemos, como projeto a ser desenvolvido para o doutorado, realizar estudo prospectivo em pacientes críticos com LRA objetivando a construção de escore prognóstico específico incluindo, em suas variáveis, não apenas a creatinina sérica, mas também diurese, balanço hídrico e variação do peso corpóreo, marcadores nutricionais e inflamatórios. Acreditamos que a inclusão destas variáveis possivelmente resultaria na construção de um escore com melhor capacidade preditora e reprodutibilidade que os escores atualmente utilizados.

10. CONCLUSÕES

1. Encontramos como preditores de diálise em análise de regressão logística univariada idade, oligúria, uso de noradrenalina, estágio 3 pela classificação *AKIN*, creatinina, uréia, lactato $>2,5\text{mmol/l}$;
2. Foram preditores independentes de diálise na análise de regressão logística multivariada idade, oligúria, uso de noradrenalina e a uréia sérica;
3. O achado de associação inversa entre uso de noradrenalina e diálise sugere que pacientes mais graves, com maior instabilidade hemodinâmica, não apresentaram condições para realização do procedimento;
4. Foram preditores de mortalidade, em análise de regressão logística univariada: idade, sepse, uso de ventilação mecânica, uso de noradrenalina, oligúria, ureia, creatinina e plaquetas iniciais, o maior lactato séricos, menor razão $p\text{O}_2/\text{FIO}_2$ e menor bicarbonato sérico;
5. Em análise de regressão logística multivariada para mortalidade, permaneceram como preditores independentes o maior lactato sérico, a creatinina inicial, o menor bicarbonato sérico e a menor razão $p\text{O}_2/\text{FIO}_2$.
6. A mortalidade nesta coorte foi de 70,2% e associada a hipoxemia e marcadores de hipoperfusão tecidual;
7. A associação entre creatinina sérica mais baixa e maior mortalidade poderia ser explicada por sobrecarga volêmica com hemodiluição ou desnutrição. Adicionalmente, o diagnóstico tardio da LRA, possivelmente resultando em medidas terapêuticas tardias, inclusive a TRS, poderia contribuir para o pior prognóstico;
8. Nossos achados ressaltam as limitações da creatinina sérica quando utilizada para o diagnóstico da LRA, reforçando a necessidade de novos biomarcadores na definição diagnóstica desta síndrome;

9. A associação inversa entre creatinina sérica e mortalidade ajuda a compreender a baixa capacidade discriminativa de diversos escores gerais de mortalidade em pacientes críticos com LRA. Evidencia-se, portanto, a necessidade de melhor compreensão dos fatores de risco para mortalidade na LRA para a construção de escores prognósticos, tanto gerais quanto específicos, mais acurados.

11. SUMMARY

PREDICTORS OF DIALYSIS AND MORTALITY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is highly prevalent in critically ill patients, and is associated with high mortality rates.

Objectives: Identify predictors of dialysis and mortality in critically ill patients with AKI.

Methods: Prospective observational cohort conducted in the intensive care unit (ICU) of a large tertiary care public hospital in Brazil between 07/11/06 and 07/11/07. Only patients with AKI diagnosed according to the AKIN criteria and followed by the nephrology team were included.

Results: 114 patients were followed. Median age was 60.2 years (39.2-64.0); 45.6% were men and 66% non-white. AKI was classified as clinical in 57.9%, surgical in 36.0%, obstructive in 1.8% and obstetric in 4.4% of cases. Most patients (84.2%) had sepsis diagnosis; 88.6% were on mechanical ventilation and 86% on vasoactive drugs. At first consultation, AKIN stage 3 AKI was observed in 69.3%; 62.3% had oliguria (< 400 ml/d). Most of patients (65.8%) received dialysis treatment. In multivariate logistic regression, oliguria (OR 2.99; 95% CI 1.05 to 8.48; $p = 0.039$), serum urea (OR 1.02, 95% IC 1.01 to 1.03, $p < 0.000$), age (OR 0.97, 95% IC 0.94 to 0.99, $p = 0.037$) and norepinephrine use (OR 0.21; 95% IC 0.07 to 0.62; $P = 0.005$) were independent predictors of dialysis. Median time between first consultation and dialysis was 0 days (0; 1,0). Dialytic methods used were: classical dialysis 44,8%, SLED 7,4%, CVVHDF 26,8%; 21% used more than one method. Anticoagulation was used in 35,4%. Overall mortality was 70.2%; 88,2% of survivors were dialysis free at ICU discharge. In multivariate logistic regression, were independent predictors of mortality the initial serum creatinine (OR 0.69, 95% CI 0.50 to 0.97, $p = 0.033$), peak lactate (OR 2.06; 95% CI 1.28 to 3.29; $p = 0.003$), lowest serum bicarbonate (OR 0.80, CI 95% 0.67 to 0.96, $p = 0.020$) and lowest PO₂/FIO₂ ratio (OR 0.99; 95% CI 0.98 to 0.99; $p = 0.023$). **Conclusions:** In this population of critically ill patients with AKI, oliguria and higher serum urea levels were the main predictors of dialysis. Norepinephrine use and age were negatively associated with dialysis, suggesting that severe hemodynamic instability may have prohibited dialysis in some patients. Overall mortality rate was high and associated with metabolic acidosis, high serum lactate, hypoxemia and lower serum creatinine levels. Possible explanations for this last finding are: volume overload, malnutrition or lower creatinine production in sepsis. **Key Words:** 1. Kidney injury, acute; 2. Hospital dialysis; 3. Creatinine, serum; 4. Mortality.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BS, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66(4):1613-21.
2. Kellum JA. Acute kidney injury. *Critical Care Med* 2008;36:4,S141-5.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–8.
4. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, de Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
5. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, Polanco N, Ocampo C, Nalesso F, Piccinni P, Ronco C. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418–25.
6. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1837–43.
7. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1569–74.
8. Thakar CV, Christiansen A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37:2552–8.

9. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–70.
10. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R221.
11. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared to that seen in other settings. *Kidney Int.* 1998;53:S16-S24.
12. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 293–9.
13. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a “closed” ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:191–6.
14. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
15. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria *Nat. Rev. Nephrol* 2011;7(4):201-8.
16. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:692-8.
17. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365(9457):417–30.

18. Ricci, Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006;21:690–6.
19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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* 2004;8:R204-R12.
20. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International* 2008;73:538-46.
21. Gaiao S, Cruz D N. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dia. Transplant* 2010;25:3812–4.
22. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15,1597–605.
23. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, Levin A. Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Critical Care* 2007;11:R31.
24. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, Go AS, Parikh CR, Peterson JF. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77:536–42.
25. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:209–17.
26. Davies F, Weldon R. A contribution to the study of “war nephritis”. *Lancet* 1917;2:118 –20.

27. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1941;1:427–42.
28. Shah SH, Mehta RL. Acute kidney injury in critical care: Time for a paradigm shift? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:561-65.
29. Eliahou HE, Modan B, Leslau V, Bar-Noach N. Acute renal failure in the community: An epidemiological study. In: Friedman EA, Eliahou HE, ed. Proceedings: Acute Renal Failure Conference, Washington, DC: DHEW Publication, 1973.
30. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, MacLeod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-98.
31. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143–50.
32. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135–42.
33. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-8.
34. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
35. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
36. Lindenauer PK, Behal R, Murray CK, Nsa W, Houck PM, Bratzler DW. Volume, quality of care, and outcome in pneumonia. *Ann Intern Med* 2006;144:262-9.

37. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 1996;156:2433-39.
38. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45:531-9.
39. Franceschini N, Napravnik S, Eron Jr JJ, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67:1526-31.
40. Barsoum RS: Tropical acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2004;144:44-52.
41. Sgrignolli LR, Mendes GE, Carlos PC, Burdmann EA. Acute Kidney Injury Caused by Bothrops Snake Venom. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c131–7.
42. Prakash J, Gupta A, Kumar O, Rout SB, Malhotra V, Srivastava PK. Acute renal failure in falciparum malaria: Increasing prevalence in some areas of India—a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2414-6.
43. Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, et al: Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1820-3.
44. Barsoum RS: Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2147-54.
45. Barsoum RS. Tropical infections causing acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (ed.), *Critical Care Nephrology*. 2. ed, Elseviers: Philadelphia, 867-72p., 2009.
46. Hoste EA. Epidemiology of Nosocomial Acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (ed.), *Critical Care Nephrology*. 2. ed, Elseviers: Philadelphia, 86-90p., 2009.
47. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

48. Wang Y, Cui Z, Fan M. Retrospective analysis on Chinese patients diagnosed with acute renal failure hospitalized during the last decade (1994-2003). *Am J Nephrol* 2005;25:514-9.
49. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: A ten-year review. *Renal Fail* 2007;29:163-8.
50. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
51. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
52. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50:811-8.
53. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S16-S24.
54. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:43-51.
55. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915-21.
56. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, Gajic O, Cartin-Cerba R. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: An observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 1744–51.

57. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL. Elevated Plasma Concentrations of IL-6 and Elevated APACHE II Score Predict Acute Kidney Injury in Patients with Severe Sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22–30.
58. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
59. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:999–1006.
60. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Gomes da Costa A. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrology* 2010;11:9.
61. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104:343-8.
62. Murray TP, Liu KD. Acute Kidney Injury and Critical Care Nephrology-Epidemiology and Prognosis. Nephrology Self-Assessment Program. Vol 10, no.3, 212p., 2011
63. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
64. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ: Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: Comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med* 2000; 160:1309-13.

65. Joannidis M, Schusterschitz N, Metnitz PG. Long term Outcomes of Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (ed.), *Critical Care Nephrology*. 2. ed, Elseviers: Philadelphia, 107-10p., 2009.
66. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-Van Straaten HM, Ronco C. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007;30:281-92.
67. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002. 13(5): 1350-7.
68. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. 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. *Critical Care Medicine* 1996;24:192-8.
69. Paganini EP, Haistenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis. The introduction of a new model. *Clinical Nephrology* 1996;44:206-11.
70. Obialo CL, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1058-63.
71. Berbel MN, Rodrigues Pinto MP, Ponce D, Balbi AL. Nutritional aspects in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(5):587-92.
72. D'Ávila DO, Traezel M, Glock L. Insuficiência renal aguda tratada em unidade de tratamento intensivo (análise de 124 pacientes consecutivos). *J Bras Nefrol* 1997;19:21-31.
73. Balbi AL, Ponce D, Barsante RC, Caramori JT, Martim LC, Barreti P. Mortalidade e prognóstico específico em Pacientes com lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51(6): 318-22.

74. Silkesen JR, Kasiske B. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, (ed.), *Brenner and Rector's The Kidney*, 7. ed., Saunders: Philadelphia; 1107-1150p, 2004
75. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, et al. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int*; 36(suppl 27):S73-S80,1989
76. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, et al. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: Timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am J Kidney Dis*; 29:72-77, 1997
77. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. Glomerular Filtration Rate and Renal Functional Reserve. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (ed.), *Critical Care Nephrology*. 2. ed, Elseviers: Philadelphia, 86-90p., 2009
78. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985;27:928-37
79. Wilson FP, Sheehan JM, Mariani LH, Berns JS. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 4088–94,2012
80. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual MT, Zhuang S, Kaplan RM, Chertow GM. Nephrology Consultation in Acute Renal Failure: Does Timing Matter? *Am J Med*. 2002;15;113(6):456-61.
81. Ponce D, Zorzenon Cde P, dos Santos NY, Balbi AL. Early nephrology consultation can have impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3202-6.
82. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344-53.

83. Desegher A, Reynvoet E, Blot S, J De Waele, S Claus, E Hoste. Outcome of patients treated with renal replacement therapy for acute kidney injury. *Crit Care* 2006; 10:P296
84. Mehta R. Renal replacement therapy for ARF: Matching the method to the patient. *Semin Dial* 1993; 6:253-9.
85. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure: A survey of US nephrologists. The National Kidney Foundation Council on Dialysis. *Am J Nephrol* 1999;19:377-82.
86. Bellomo R, Ronco C. An introduction to continuous renal replacement therapy. In: Bellomo R, Baldwin I, Ronco C, Golper (ed). *Atlas of Hemofiltration*. 1. ed., Bailliere Tindall: London, 1-9p, 2001.
87. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
88. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL. High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:402-9.
89. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288:2547-53.
90. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669-77.
91. Davis A, Gooch I. Best evidence topic report: The use of loop diuretics in acute renal failure in critically ill patients to reduce mortality, maintain renal function, or avoid the requirements for renal support. *Emerg Med J* 2006; 23:569-70.

92. Bestoso JT, Mathew R, Mehta RL. Starting and Stopping Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (ed.), *Critical Care Nephrology*. 2. ed, Elseviers: Philadelphia, 1171-75p., 2009.
93. Gill N, Nally JV, Jr., Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005;128(4): 2847-63.
94. Costa e Silva VT, Castro I, Liaño F, Muriel A, Rodríguez-Palomares JR, Yu L. Performance of the third generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;0:1-7.
95. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. For the Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) study. *Critical Care* 2010,14:R82.
96. Schloerb PR. Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 1960,199:661-5.
97. Edwards KD: Creatinine space as a measure of total body water in anuric subjects, estimated after single injection and haemodialysis. *Clin Sci* 1959, 18:455-64.
98. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37:241-8.
99. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107-15.
100. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12(3): R74.


101. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Metha RL. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422–7.
102. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722–32.
103. Firth JD, Raine A E, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1998;331,1033–5.
104. Angus, DC. Management of sepsis. *JAMA* 2011;305:1469-77. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, Lameire N, Marshall MR, Asano Y, Akizawa T, Pisoni RL, Young EW, Port FK. Independent and joint of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of Renal Nutrition* 2010;20:224-34.
105. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study. *Crit Care* 2005;9:R700-9.
106. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med.* 1991;17(1):19-24.
107. Lohr JW, McFarlane MJ, Grantham JJ. A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(3): 254-9.

108. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachée P, Zachée P, Gheuens E, Lens S, De Broe ME. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000;53(1):10-17.
109. Liaño F. Severity of acute renal failure: the need of measurement. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(4): 229-38.
110. van Bommel EF, Bouvy ND, Hop WC, Bruining HA, Weimar W. Use of APACHE II classification to evaluate outcome and response to therapy in acute renal failure patients in a surgical intensive care unit. *Ren Fail* 1995; 17(6): 731-42.
111. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
112. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996;276:802-10.
113. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
114. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care med* 1995;23:1638-52.

13. Anexos

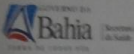

13.1 Anexo 1

Formulário assistencial utilizado pela nefrologia do Hospital Geral Roberto Santos

LOCAL: <input type="checkbox"/> 1. HGRS <input type="checkbox"/> HGE		
<input type="checkbox"/> 1. PS..... <input type="checkbox"/> 2. UTI..... <input type="checkbox"/> 3. ENF.....		
NOME:		RG:
IDADE:	SEXO: <input type="checkbox"/> 1. Masc. <input type="checkbox"/> 2. Fêm.	
COR: <input type="checkbox"/> 1. Branca <input type="checkbox"/> 2. Negra ou Mulata <input type="checkbox"/> 3. Amarela		
INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO: ___/___/___		FIM DO ACOMPANHAMENTO: ___/___/___
DESTINO: <input type="checkbox"/> 1. ALTA <input type="checkbox"/> 2. ÓBITO <input type="checkbox"/> 3. TRANSFERÊNCIA.....		
CAUSA DO ATENDIMENTO: <input type="checkbox"/> 1. IRA <input type="checkbox"/> 2. IRC Agudizada <input type="checkbox"/> 3. IRC <input type="checkbox"/> 4. INTOXICAÇÃO EXÓGENA <input type="checkbox"/> 5. OUTRA.....		
TIPO DE IRA: <input type="checkbox"/> 1. CLÍNICA <input type="checkbox"/> 2. CIRÚRGICA <input type="checkbox"/> 3. OBSTÉTRICA <input type="checkbox"/> 4. OBSTRUTIVA		
TIPO DE CIRURGIA: <input type="checkbox"/> 1. CARDÍACA <input type="checkbox"/> 2. VASCULAR <input type="checkbox"/> 3. GASTRO <input type="checkbox"/> 4. GINECO <input type="checkbox"/> 5. NEURO <input type="checkbox"/> 6. ANEURISMA AORTA <input type="checkbox"/> 7. OUTRA.....		
ETIOLOGIA DA IRA: <input type="checkbox"/> 1. BAIXO DÉBITO <input type="checkbox"/> 2. HIPOTENSÃO <input type="checkbox"/> 3. SANGRAMENTO <input type="checkbox"/> 4. HIPOVOLEMIA <input type="checkbox"/> 5. SEPSIS <input type="checkbox"/> 6. PIGMENTO <input type="checkbox"/> 7. TRAUMA <input type="checkbox"/> 8. AMINOGL <input type="checkbox"/> 9. AINH <input type="checkbox"/> 10. CONTRASTE <input type="checkbox"/> 11. GN <input type="checkbox"/> 12. CICLOSP <input type="checkbox"/> 13. LEPTO <input type="checkbox"/> 14. LES <input type="checkbox"/> 15. TX..... <input type="checkbox"/> 16. GRAVIDEZ <input type="checkbox"/> 17. MIELOMA <input type="checkbox"/> 18. VASCULITE <input type="checkbox"/> 19. OT.....		
DOENÇAS PRÉVIAS: <input type="checkbox"/> 1. DM <input type="checkbox"/> 2. HAS <input type="checkbox"/> 3. HIV <input type="checkbox"/> 4. HEPATOPATIA <input type="checkbox"/> 5. NEO <input type="checkbox"/> 6. TX..... <input type="checkbox"/> 7. OT.....		
RESPIRADOR: <input type="checkbox"/> 1. Sim SWAN-GANZ <input type="checkbox"/> 2. Não		
DROGAS VASOATIVAS: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não		
DIALISE: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não		
RESUMO CLÍNICO:		

13.2 Anexo 2

Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Geral Roberto Santos

HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Salvador, 10 de dezembro de 2010.

Protocolo de Pesquisa CEP/HGRS Nº 05/10.

TÍTULO DO PROJETO: "Preditores de mortalidade em pacientes críticos com lesão renal aguda".

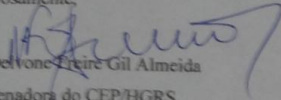
Classificação no Fluxograma: Grupo III

Pesquisadora Responsável: Paulo Novis Rocha

Instituição onde se realizará: Hospital Geral Roberto Santos.

Data de recebimento:

Parecer do CEP/HGRS: Após análise do projeto e observando o que dispõe a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, Comissão de Saúde, de outubro de 1996, declaramos o projeto APROVADO para execução.

Atenciosamente,

Dra. Devone Freire Gil Almeida
Coordenadora do CEP/HGRS

13.3 ANEXO 3

Normas para publicação da revista *Renal Failure*

Aims and Scope

Renal Failure will publish manuscripts dealing with biochemical, clinical, or therapeutic aspects of uremia. However, the journal will give particular emphasis to papers dealing with all aspects of acute renal failure - experimental models, pathophysiology, prevention and management, basic or clinical studies on renal function in the critically ill, and drug nephrotoxicity.

Submission of Manuscripts

Manuscripts should be submitted to *Renal Failure*'s Electronic Submissions and Peer Review Website: <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf>

We prefer to receive electronic files in Microsoft Word for the PC. Please submit all elements of your article - text, references, low-resolution figures, captions, and tables as separate documents. Name the Word files as: *Renal Failure* plus the last name of the lead author, the word Draft, and the date as six digits (Example: *RenalFailure_Smith_Draft_051504*).

Journal article contributors release the copyright of their article to Informa Healthcare on signature of the Copyright Release Form; forms can be obtained by visiting <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf>, under the listing for Forms and Instructions. Please note that these forms are required and must be signed and submitted during upload of the manuscript. We recognize that Government employees may not be authorized to release the copyright of their article. Authors are responsible for obtaining permission to reproduce copyrighted material from other sources. All accepted manuscripts, artwork, and photographs become the property of the publisher.

Please number manuscript pages consecutively throughout the paper. Authors should also supply a shortened version of the title suitable for the running head, not exceeding 50 character spaces. Each article should be summarized in an abstract of not more than 100 words.

Peer Review

The Corresponding Author should recommend 3 potential reviewers upon submission of their manuscript. A proper e-mail address is required for each reviewer. All manuscripts are transmitted electronically for peer reviews. Peer reviewer identities are kept confidential, but the reviewers know author identities. Once the review process is completed successfully, authors will be notified of acceptance and given further instructions for submitting final files. Rejected manuscripts will not be returned to the author.

Declaration of interest

It is the policy of all Informa Healthcare, to adhere in principle to the Conflict of Interest policy recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). (<http://www.icmje.org/index.html#conflict>)

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. It is the sole responsibility of authors to disclose any affiliation with any organization with a financial interest, direct or indirect, in the subject matter or materials discussed in the manuscript (such as consultancies, employment, paid expert testimony, honoraria, speakers bureaus, retainers, stock options or ownership, patents or patent applications or travel grants) that may affect the conduct or reporting of the work submitted. All sources of funding for research are to be explicitly stated. If uncertain as to what might be considered a potential conflict of interest, authors should err on the side of full disclosure.

All submissions to the journal must include full disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interest. If there are no conflicts of interest, authors should state that there are none. This must be stated at the point of submission (within the manuscript after the main text under a subheading "*Declaration of interest*" and where available within the appropriate field on the journal's Manuscript Central site). This may be made available to reviewers and will appear in the published article at the discretion of the Editors or Publisher.

If no conflict is declared, the following statement will be attached to all articles:

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

The intent of this policy is not to prevent authors with these relationships from publishing work, but rather to adopt transparency such that readers can make objective judgments on conclusions drawn.

Required Content

Article Type: Select one from the following list and include as a heading above your article: Clinical Study, Laboratory Study, Case Report, Brief Report, Letter to the Editor, State-of-the-Art-Review.

Article Title: Maximum length 100 characters.

Author Data: Full name, affiliation, mailing address, e-mail, and fax for each contributor. E-mail addresses are required for each author of a manuscript.

Corresponding Author: Identify the corresponding author and give the preferred e-mail address for receiving correspondence and proofs and preferred mailing address to receive complimentary material.

Key Words: Four to six words or phrases - preferably MdSH (Medical Subject Heading) terms, the controlled vocabulary used by PubMed - that describe the main topics of your article.

Abstract: One paragraph (250 words maximum) summarizing the content of your article (i.e. rationale, objectives, main findings, and principle conclusions). Do not include headings, abbreviations, footnotes, or acronyms. Do not cite references, figures, or tables.

Introduction: One or two paragraphs providing background material, the rationale for the study, and the hypothesis or central questions. The ideal length is 500 words.

Right Running Head: A shortened version of the title, no longer than 50 characters, suitable to run at the top of the right pages of the article.

Required Heading and Length: Original Research or Review Articles: All required headings are: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Reference. Grants, funding, previous publication, etc... are footnoted on the first page of the article.

Acknowledgements: Acknowledgements are grouped into one paragraph after the discussion.

Case report: These follow the same format as Original Research or Review Articles, but are limited to approximately 2,000 words.

Brief Reports, Letters to the Editor, and State-of-the-Art Reviews: Send a proposal to Editor Dr. Finn before completion or submission of the article. Include a description of scope, novel aspect, and tentative contents of the proposed article. Brief Reports and Letters to the Editor must be of practical value to physicians; personal opinions, when fully supported by data, may be included. State-of-the-Art articles are comprehensive, scholarly works of longer length (24-40 pages; 5000-10000 words).

References: Follow the American Medical Association Manual of Style, 9th Edition.

Journals: List all authors if six or less, otherwise list three, followed by et al. in inverted style; full article title; journal with standard abbreviation; year of publication, volume number, issue number, inclusive page numbers. Example: Raux H, Coulon P, Lafay F, Flamand A. Monoclonal antibodies which recognize the acidic configuration of the rabies glycoprotein at the surface of the virion can be neutralizing. *Virology*. 1995;210:400-408.

Books: List all chapter authors in inverted style; the title of the chapter; editors of the book in inverted style if applicable; the name of the book, city and state of the publisher, name of the publisher, year of publication, inclusive page numbers. Example: Degner LF, McWilliams ME. Challenges in conducting cross-national nursing research. In: Fitzpatrick JJ, Stevenson JS, Polis NS, eds. *Nursing Research and its Utilization: International State of the Science*. New York, NY: Springer; 1994:211-215. **Meetings or conferences:** Prasad EA, Jackson O. Abstract of papers, Part 2. 212th National Meeting of the American Chemical Society, Orlando, FL, Aug. 25-29, 1996

Electronic Publications: <http://publish.aps.org/abstract/PRD/v61/010303> (accessed June 2000).

Illustrations

Illustrations submitted (line drawings, halftones, photos, photomicrographs, etc.) should be digital files of the highest quality reproduction and should follow these guidelines:

- 300 dpi or higher

- sized to fit on journal page
- EPS, TIFF, or PSD format only
- submitted as separate files, not embedded in text files

Color illustrations will be considered for publication; however, the author will be required to bear the full cost involved in their printing and publication. The charge for the first page with color is \$1000.00. The next three pages with color are \$500.00 each. A custom quote will be provided for color art totaling more than 4 journal pages. Good-quality color prints or files should be provided in their final size. The publisher has the right to refuse publication of color prints deemed unacceptable.

Tables and Figures

Tables and figures should not be embedded in the text, but should be included as separate sheets or files. A short descriptive title should appear above each table with a clear legend and any footnotes suitably identified below. All original figures should be clearly marked in pencil on the reverse side with the number, author's name, and top edge indicated. All units must be included. Figures should be completely labeled, taking into account necessary size reduction. Captions should be typed, double-spaced, on a separate sheet.

Page Proofs

Proofs will be sent out to all authors via e-proofs. Therefore, each author must submit an e-mail address in order to receive e-proofs. All proofs must be corrected and returned to the publisher by the specified deadline. If proofs are not returned by the specified deadline, the manuscript may be pulled from the issue. Only correction of typographical errors is permitted.

Journal Copies

Corresponding authors will each receive one PDF of their article. Offprints and extra journal copies can be ordered at the page proof stage through the publisher.

13.4 ANEXO 4

Carta do Editor

Preview

From: pscottfinn@aol.com

To: souzasp@gmail.com

CC:

Subject: Renal Failure - Manuscript ID LRNF-2012-CS-0310

Body: @@date to be populated upon sending@@

Dear Dr de Souza,

Your manuscript entitled "Association between lower serum creatinine levels and mortality in septic acute kidney injury" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Renal Failure. Please do not submit another copy of this paper unless asked specifically to do so by Journal Staff.

Your manuscript ID is LRNF-2012-CS-0310.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/lrnf>.

Thank you for submitting your manuscript to Renal Failure.

Sincerely,
Renal Failure Editorial Office

Date Sent: 14-Jul-2012