

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SOBREVIDA E RECUPERAÇÃO RENAL APÓS A
ALTA HOSPITALAR EM PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS SUBMETIDOS A
DIÁLISE

Antônio Balbinotto

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SOBREVIDA E RECUPERAÇÃO RENAL APÓS A
ALTA HOSPITALAR EM PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS SUBMETIDOS A
DIÁLISE

Antônio Balbinotto

Orientador: Prof. Dr. Fernando Saldanha Thomé

A apresentação desta dissertação é requisito do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Balbinotto, Antônio
SOBREVIDA E RECUPERAÇÃO RENAL APÓS A ALTA
HOSPITALAR EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS
SUBMETIDOS A DIÁLISE / Antônio Balbinotto. -- 2012.
78 f.

Orientador: Fernando Saldanha Thomé.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Insuficiência renal aguda. 2. sobrevida em
longo prazo. 3. mortalidade tardia. 4. terapia renal
substitutiva. I. Thomé, Fernando Saldanha, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Augustinho (*in memoriam*) e Rosária, pelo amor e dedicação aos filhos e por todo o esforço que fizeram para a minha formação.

À minha esposa, Patrícia, pelo carinho, compreensão e apoio em todas as horas.

Ao meu irmão, Giácomo, por sua amizade e seu exemplo como professor e pesquisador.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Saldanha Thomé, pela sua amizade, por todo o seu apoio e dedicação na realização desta dissertação e pelo seu exemplo como professor e médico para eu me tornar um nefrologista.

À Enfermeira Cássia Morsch e às médicas Jordana Guimarães e Renata Heck que foram indispensáveis para dar início ao Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A todos os médicos residentes do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que, ao longo dos anos, vêm se dedicando ao Nefrointensivismo.

Aos enfermeiros e técnicos de enfermagem do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que nos auxiliam todos os dias no cuidado dos nossos pacientes em diálise.

Aos colegas do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A todos que, direta ou indiretamente, participaram na realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, a literatura médica tem se interessado pelas consequências no longo prazo da insuficiência renal aguda (IRA), sobretudo sua relação com a doença renal crônica (DRC) e maior risco de mortalidade.

Objetivo: Determinar a sobrevida tardia (após a alta hospitalar) e a recuperação da função renal (retirada do tratamento dialítico) nos pacientes criticamente enfermos sobreviventes que foram submetidos a terapia renal substitutiva (TRS) por IRA severa e analisar os fatores prognósticos envolvidos.

Método: Estudo de coorte prospectivo de pacientes criticamente enfermos com IRA severa que foram seguidos após a alta hospitalar para analisar os fatores prognósticos associados com mortalidade e com dependência de TRS.

Resultados: Após excluir pacientes submetidos a transplante renal e hemodiálise crônica, 408 pacientes submetidos a TRS na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram incluídos. Na amostra, 99 (24,3%) pacientes apresentaram doença renal crônica prévia (DRCp), definida como creatinina sérica basal ≥ 1.5 mg/dL. A taxa de fatalidade foi 69% na UTI e 74% no hospital e 107 pacientes tiveram alta hospitalar. Após um seguimento médio de 287 ± 192 dias, 80 pacientes (77%) estavam vivos e 69 deles fora de tratamento dialítico. As variáveis associadas com a mortalidade foram a DRCp ($p=0.007$), a idade ($p=0.003$) e a presença de sepse na UTI ($p=0.003$). As variáveis independentemente associadas com a permanência em diálise foram a DRCp ($p=0.029$) e a idade ($p=0.023$). Os sobreviventes de um episódio de IRA sem apresentar DRCp têm uma baixa probabilidade de permanecer em terapia dialítica ($<1\%$).

Conclusões: Os pacientes criticamente enfermos, com IRA severa e que necessitaram de TRS, têm uma mortalidade após a alta hospitalar associada com a DRCp, com a sepse e com a idade. Devido à gravidade destes pacientes e pelo risco de perda de função renal com necessidade de TRS, nós sugerimos que eles devam ter um seguimento estruturado com uma equipe multidisciplinar para continuamente monitorar a função renal após a alta hospitalar.

Palavras-chave: sobrevida no longo prazo, insuficiência renal aguda, terapia renal substitutiva, doença renal crônica.

LISTA DE TABELAS

1. Tabelas da revisão da literatura:

Tabela 1 - Comparação dos critérios *RIFLE* e *AKIN* para diagnóstico e classificação de IRA. 21

Tabela 2 - Estágios da IRA. 22

Tabela 3 - Características dos biomarcadores de IRA. 25

2. Tabelas do artigo em inglês:

Table 1. Description of patients 71

Table 2. Variables associated with mortality after discharge 72

LISTA DE FIGURAS

1. Lista de figuras do artigo em inglês

Figure1- Follow-up of all patients	73
Figure 2 - Follow-up of hospital survivors (n=107) according to the existence of previous chronic kidney disease (pCKD).....	74
Figure 3 - Kaplan-Meier survival curve of patients discharged alive with and without previous chronic kidney disease (pCKD).....	75
Figure 4 - Kaplan-Meier survival curve of patients discharged alive with and without sepsis in the intensive care unit.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

CID – Classificação Internacional de Doenças

Crs – Creatinina sérica

DRC – Doença Renal Crônica

DRCp – Doença Renal Crônica prévia

HR – *hazard ratio*

IRA – Insuficiência Renal Aguda

LPA – Lesão Pulmonar Aguda

LRA – Lesão Renal Aguda

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease Study Equation*

NTA – Necrose Tubular Aguda

OR – *odds ratio*

SARA – Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TRS – Terapia Renal Substitutiva

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	12
2.	Revisão da literatura.....	13
2.1.	Definição de insuficiência renal aguda	13
2.2.	Epidemiologia da insuficiência renal aguda.....	25
2.2.1.	Insuficiência renal aguda comunitária.....	27
2.2.2.	Insuficiência renal aguda hospitalar.....	28
2.2.3.	Insuficiência renal aguda na unidade de terapia intensiva.....	31
2.3.	Prognóstico da insuficiência renal aguda no longo prazo.....	34
2.3.1.	Mortalidade em longo prazo.....	35
2.3.2.	Doença renal crônica e necessidade de TRS.....	37
3.	Referências bibliográficas da revisão.....	44
4.	Objetivos.....	56
4.1.	Principal.....	56
4.2.	Secundário.....	56
5.	Artigo em inglês.....	57
6.	Considerações gerais.....	77

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação comum dos pacientes criticamente enfermos. A IRA frequentemente faz parte da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e afeta mais de 30% dos pacientes criticamente enfermos admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI). A incidência da IRA está aumentando nos últimos anos, provavelmente, devido ao envelhecimento da população e às comorbidades associadas. Com os inúmeros avanços no tratamento do paciente crítico, o manejo da IRA estabelecida ainda é de suporte, sendo necessária, com frequência, a utilização de terapia renal substitutiva (TRS).

A maioria dos estudos em pacientes criticamente enfermos tem avaliado os resultados em curto prazo. Entre os desfechos mais descritos estão a permanência na UTI e no hospital, o custo de internação e a sobrevida na alta hospitalar. Não havia, entretanto, uma preocupação quanto aos resultados no longo prazo dos efeitos da IRA. Uma possível explicação para essa falta de interesse nestes desfechos decorre da reversibilidade da IRA na grande maioria das vezes, conhecimento apresentado nos livros texto de nefrologia e de medicina intensiva [1, 2].

Além disso, vários textos abordando a epidemiologia da IRA descrevem a incapacidade de modificar a mortalidade nos últimos 50 anos, apesar dos avanços no tratamento dos pacientes críticos. Historicamente, tem se considerado a IRA como um insulto “benigno” e sem desenvolver sequelas no longo prazo. Entretanto, na última década, com os esforços de vários grupos a fim de padronizar as definições de IRA, podemos enfim entender melhor a complexidade e a importância dessa síndrome no curto e no longo prazo. Com a publicação de vários estudos de coorte, descrevendo a

experiência de grupos isolados ou então com dados de grandes bancos administrativos, ficou mais evidente que, mesmo após um episódio isolado de IRA, estes pacientes podem ter uma alta taxa de mortalidade, desenvolver doença renal crônica (DRC) e progredir para dependência de terapia renal substitutiva (TRS). Além disso, a progressão para a DRC e necessidade de TRS tem um impacto na sobrevida, na qualidade de vida e nos custos de tratamento para o sistema de saúde [3-5].

Assim, é importante que o paciente que após apresentar um episódio de IRA, principalmente com necessidade de TRS para seu tratamento, deva ser considerado de risco para desfechos no longo prazo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Definição de insuficiência renal aguda:

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é o termo genérico utilizado para descrever a síndrome resultante da redução abrupta e sustentada da função renal que provoca uma retenção de compostos nitrogenados (uréia e creatinina) e compostos não nitrogenados. Essa definição é bastante aceita, entretanto, não existe um consenso a respeito da magnitude da elevação da creatinina e da uréia para caracterizar a IRA [6]. Dependendo da duração e da severidade da disfunção renal, outros distúrbios metabólicos poderão ocorrer como a hipercalemia, a acidose metabólica, a hipervolemia e as alterações em outros sistemas orgânicos [7].

No século 17, a desaparecimento da eliminação de urina era chamada de “ischuria”. Com os trabalhos de dissecação anatômica, Giovanni Battista Morgagni (1692-1772) propôs uma classificação de “ischuria” em quatro categorias: “ischuria” vesical, “ischuria” ureteral, “ischuria” uretral e “ischuria” renal. A importância dessa classificação foi pela introdução da disfunção renal como uma causa de diminuição da diurese [8].

As descrições do quadro clínico da IRA surgiram a partir dos trabalhos de Willian Heberden (1710-1801) em “Commentaries on the history and cure of disease” (1802) e de John Abercombie (1780-1828) em “Observations of ischuria renalis” (1821). Caracterizava a disfunção renal pelo seu aparecimento súbito, com uma diminuição da diurese até a sua supressão, pela fala incoerente, pela tendência ao estupor e pela ocorrência de coma no quarto ou quinto dia. Nessa mesma época, foram dados importantes passos para o entendimento da fisiopatologia da IRA com os estudos

de Willian Bowman (1816-1892) e Robert B. Todd (1809-1860). Ao editarem um dos primeiros textos de fisiopatologia, “Todd and Bowman’s – The Physiological Anatomy and Physiology of Man” (1857), apresentaram as bases para o entendimento da função do rim e da fisiopatologia das doenças renais [8]. Interessante foi a descrição da presença de cilindros na urina, considerado por muitos, importante no diagnóstico diferencial de IRA [9].

No final do século 19, uma importante contribuição foi dada pelo patologista americano Francis Delafield (1841-1915), quando em 1888 publicou um relato intitulado “Acute Bright’s disease”, considerada como a primeira descrição detalhada da anatomia patológica da IRA [10].

No início do século 20, o curso clínico, a patologia, os rudimentos da fisiopatologia e muitas das causas da IRA eram razoavelmente bem caracterizados, mas continuavam a ser chamados de diferentes maneiras. Com a 1ª Guerra Mundial, a IRA receberia uma nova atenção devido às lesões traumáticas. Em 1917, Davies e Weldon publicam o relato “A contribution to the study of War Nephritis”, descrevendo as características clínicas e morfológicas de 53 casos de lesão renal observadas em uma série de 173 autópsias. As bases para o desenvolvimento do conceito de IRA vieram de estudos experimentais que contribuíram para um melhor entendimento da hemodinâmica vascular, da função renal e da regeneração da célula epitelial tubular. Nesse período, embora vários relatos clínicos descrevessem com detalhes o curso da IRA relacionando com a malária, com as reações transfusionais, com a obstrução pilórica e intestinal, as várias denominações impossibilitaram que fossem agrupadas num mesmo diagnóstico [8].

A síndrome da disfunção renal permaneceu negligenciada até a 2ª Guerra Mundial, quando em 1941, Bywaters e Beall publicam no “British Medical Journal” o artigo mais citado como o responsável pela emergência do conceito de IRA [11]. Os autores descrevem quatro casos de pacientes com lesão por esmagamento dos membros e comprometimento progressivo da função renal. Os pacientes apresentavam diminuição do volume urinário, presença de albumina e cilindros pigmentados granulosos na urina, sonolência, aumento da uréia e do potássio sérico evoluindo para a morte geralmente em uma semana. A avaliação do tecido renal demonstrava lesão degenerativa e presença de cilindros pigmentados nos túbulos renais [12].

A introdução do termo “Acute Renal Failure” na literatura médica é creditada ao importante fisiologista Homer W. Smith (1895-1962) que publicou o livro “The Kidney – Structure and Function in Health and Disease” (1951), onde dedicava um capítulo completo para a disfunção aguda renal, intitulado “Acute renal failure related to traumatic injuries”. Na descrição, a azotemia poderia ser precipitada por qualquer circunstância que interferisse com a função renal, independente da presença de doença renal ou mesmo de uma lesão renal atual. A IRA poderia ocorrer em uma variedade de circunstâncias que foram listadas em categorias relacionadas ao choque, aos distúrbios eletrolíticos, a excreção de pigmentos, as alergias e as substâncias químicas. No próprio texto havia um comentário de que a classificação era incompleta, imperfeita e totalmente sem relação com a sequência fisiológica de eventos que levavam a lesão renal [13].

Em um extenso estudo publicado em 1951, intitulado “The pathogenesis of Acute Renal Failure associated with traumatic and toxic injury - Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode”, Oliver, McDowell e Tracy utilizam o

termo “Acute Renal Failure” (utilizaremos IRA no texto) de maneira a unificar as várias denominações da disfunção renal aguda, citando a sua origem a partir do texto de Homer W. Smith. Os autores apresentam de maneira compreensiva o conceito de IRA, as causas relacionadas e sugerem a origem nefrotóxica e isquêmica como os dois mecanismos básicos de lesão tubular aguda [14].

No período subsequente, houve um progresso no entendimento da IRA com a descrição do curso clínico, das formas de tratamento, da reversibilidade e da introdução do uso do rim artificial [15]. Progressivamente, um maior número de pacientes foi afetado, com a IRA sendo desencadeada ou complicando um maior número de patologias.

A IRA evolui de um único órgão, manejado na enfermaria pelo nefrologista, para uma doença que afeta os pacientes criticamente enfermos no ambiente da terapia intensiva. Porém, a falta de uma definição uniforme e clara dificultava os avanços tanto nas pesquisas quanto na avaliação e no tratamento clínico na IRA. No início dos anos 2000, alguns autores [16] sugeriram a necessidade de conceitos para a definição da disfunção renal, baseados nos exemplos de outras duas síndromes comuns nos pacientes criticamente enfermos como a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)/Sepse e a Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA). Realmente, muita confusão existia na determinação da IRA, variando de pequenas elevações da creatinina sérica (Cr_s) até a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Em 2002, uma revisão discutindo o desenvolvimento de um consenso para a definição de IRA, relatou que podiam ser encontradas na literatura mais de 35 definições de IRA, descrevendo populações com amplas diferenças na apresentação, na severidade e nos resultados obtidos com o tratamento da doença.

Apesar das muitas definições empregadas nos estudos clínicos, não havia uma definição sobre qual função renal deveria ser avaliada, qual variável deveria ser usada para definir IRA e como os diferentes graus de disfunção renal deveriam ser descritos e quantificados. A falta de uma definição padrão causava dificuldade na interpretação dos resultados dos estudos clínicos, no desenvolvimento de escores prognósticos e no progresso clínico e científico no campo da IRA [17].

Um marco importante na busca de definições mais claras para a IRA surgiu através de uma iniciativa tomada por um grupo de nefrologistas e de intensivistas que se reuniram numa conferência entre 28 e 30 de agosto de 2000 na cidade de Nova Iorque, nos Estados Unidos da América. Foi iniciado um processo de elaboração de diretrizes baseadas em evidências na busca de um consenso nas diversas áreas da IRA. Esses documentos são conhecidos como “Acute Dialysis Quality Initiative” (*ADQI*). Uma segunda conferência do grupo *ADQI* foi realizada em maio de 2002 em Vicenza, na Itália, e lançou como proposta um sistema de classificação para a IRA em vários níveis, onde o completo espectro da disfunção renal poderia ser incluído, tais como o risco de disfunção renal (*Risk*), o dano renal (*Injury*), falência renal (*Failure*), perda da função renal (*Loss*) e estágio final da função renal (*End-stage*). Esses critérios foram identificados pelo acrônimo, em inglês, *RIFLE* [18]. Embora cientes da complexidade em avaliar a disfunção renal, a classificação *RIFLE* é baseada nas alterações dos níveis basais da Crs, e consequente estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), e do volume urinário. Embora muitas vezes as alterações na Crs ou no volume urinário não sejam suficientes ou necessárias para diagnosticar uma lesão renal, a escolha destes parâmetros foi sustentada por serem eles os menos influenciados pelas alterações nos outros órgãos, exemplificado pelo equilíbrio ácido-básico dividido com o sistema

respiratório, e por serem rotineiramente avaliados nos pacientes com a IRA [19]. A definição de IRA deveria também incorporar critérios de tempo, onde a mudança a partir dos valores basais deveria ser abrupta (1-7 dias) e sustentada (>24 horas). Foram levados em conta outros critérios como a inclusão da agudização da DRC, facilidade do uso e aplicabilidade clínica em diferentes centros e sensibilidade e especificidade para diferentes populações. A definição foi originalmente proposta para estabelecer a presença ou ausência de IRA clínica em um dado paciente ou situação e para descrever a severidade desta síndrome. Ela não foi desenvolvida para prever mortalidade ou resultados adversos, bem como indicar medidas terapêuticas [20]. A classificação *RIFLE* define três estágios de severidade (*Risk*, *Injury* e *Failure*) e duas classes de resultados (*Loss* e *End-stage*) [18]. Uma definição de consenso somente terá sucesso quando ela for realmente aceita pela comunidade. Embora existam inúmeras ressalvas e limitações quanto à classificação de *RIFLE*, sua aceitação no meio médico foi bastante significativa e inúmeros grupos avaliaram a sua utilidade no diagnóstico e no prognóstico da IRA em diferentes situações clínicas (sepse, cirurgia cardíaca, cirrose) [3, 21-23].

Um novo grupo, mais abrangente, com representantes de várias sociedades internacionais de nefrologia e medicina intensiva, além dos representantes do *ADQI*, foi constituído e denominado “Acute Kidney Injury Network” (*AKIN*). O propósito deste grupo era de facilitar o intercâmbio entre as sociedades internacionais com o objetivo de obter melhores resultados nos pacientes com ou em risco de IRA. Em setembro de 2005, em Amsterdã na Holanda, foi realizada a primeira conferência *AKIN*, onde o termo “Acute Kidney Injury”, no texto Lesão Renal Aguda (LRA), foi definitivamente sugerido, além de pequenas mudanças propostas ao sistema *RIFLE* [24]. O termo LRA

foi adotado com a finalidade de refletir todo o espectro da IRA, reconhecendo que o declínio agudo da função renal é frequentemente secundário a uma lesão que causa alterações funcionais ou estruturais no rim. O critério *AKIN* para diagnóstico de LRA inclui a abrupta (dentro de 48 h) redução na função renal que foi definida como uma elevação absoluta da Crs $\geq 0,3$ mg/dL, um aumento percentual $\geq 50\%$ (1,5 X o valor basal) ou uma redução do volume urinário (oligúria documentada de $< 0,5$ mg/dL/h por > 6 horas). O critério absoluto para diagnosticar LRA foi baseado nas evidências que pequenas mudanças na Crs são frequentemente associadas com resultados adversos numa variedade de situações clínicas [25]. A classificação *AKIN* foi concebida a partir de algumas modificações no *RIFLE*, onde foram mantidos os estágios de severidade, substituindo-se as categorias *Risk – Injury – Failure* por estágios 1,2 e 3. As classes *Loss e End-stage* da classificação *RIFLE* foram suprimidas por serem resultados da LRA e os pacientes em TRS foram incluídos no estágio 3. Embora o critério *AKIN* não defina a natureza da lesão, algumas tentativas foram feitas para excluir as causas facilmente reversíveis de azotemia (como depleção de volume ou uropatia obstrutiva), o que não era contemplado pelo *RIFLE* [24].

Os estudos que tem utilizado o critério *AKIN* ao invés do *RIFLE* não parecem mostrar qualquer melhora na sensibilidade ou na robustez da definição ou da classificação da LRA. Ambos os esquemas propostos de classificação de IRA apresentam limitações.

Joannidis *et al* [26] comparou a performance do *RIFLE* versus *AKIN* com dados de 16 mil pacientes de uma coorte derivada do estudo “Simplified Acute Physiology Score” 3 e demonstrou uma diferença na incidência de LRA conforme o critério utilizado (*AKIN*: 28,5% e *RIFLE*: 36,4%). Bagshaw [27], em um interessante editorial

discutindo o artigo acima, apontou que o diagnóstico de qualquer estágio de LRA correlaciona-se com um resultado clínico. Embora o critério *RIFLE* parecesse ser mais sensível para o diagnóstico de LRA e com uma maior precisão para prever a mortalidade que o *AKIN*, os dados apresentados por Joannidis *et al* [26] não foram capazes de demonstrar que uma classificação oferece vantagens sobre a outra. Ambos os sistemas ainda têm imperfeições e limitações. A tabela 1 mostra as duas classificações.

Tabela 1- Comparação dos critérios *RIFLE* e *AKIN* para diagnóstico e classificação de IRA [79]

<i>RIFLE</i>		<i>AKIN</i>	
Classe	Critério Creatinina Sérica ou TFG	Critério Volume Urinário (comum para ambos)	Creatinina Sérica
Risk	Aumento na Crs X 1,5 ou diminuição da TFG > 25%.	< 0,5 ml/kg/h por > 6 h.	Estágio 1: Aumento na Crs \geq 0,3 mg/dL ou um aumento \geq 150% - 200% (1,5 a 2 vezes) do basal.
Injury	Aumento na Crs X 2 ou diminuição da TFG > 50%.	< 0,5 ml/kg/h por > 12 h.	Estágio 2: Aumento da Crs para > 200% -300% (>2 a 3 vezes) do valor basal.
Failure	Aumento na Crs X 3 ou Crs > 4 mg/dL com um aumento agudo > 0,5 mg/dL ou diminuição da TFG > 75%.	< 0,3 ml/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h.	Estágio 3: Aumento da Crs para > 300% (>3 vezes) do valor basal (ou Crs \geq 4mg/dL com um aumento agudo de no mínimo de 0,5 mg/dL).
Loss	Insuficiência renal aguda persistente= perda completa da função renal > 4 semanas.		
End-stage kidney disease	Permanência de insuficiência renal > 3 meses.		

Para ambos *AKIN* e *RIFLE*, somente um critério (elevação da Crs ou diminuição do volume urinário) necessita ser preenchido. A classe é baseada no pior critério de TFG ou volume urinário. A diminuição da TFG é calculada pelo aumento na Crs acima do valor basal. Para *AKIN*, o aumento na Crs deveria ocorrer em 48 horas. Para *RIFLE*, LRA deveria ser abrupta (dentro de 1–7 dias) e sustentada (mais que 24 horas). Quando a Crs está elevada, uma elevação abrupta de no mínimo 0,5 mg/dl para 4 mg/dl é suficiente para *RIFLE* classe F (*failure*). Crs=creatinina sérica; TFG=taxa de filtração glomerular

Baseado nos conhecimentos gerados nos últimos anos sobre a IRA, uma diretriz clínica foi organizada pelo “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (*KDIGO*). Esse documento, “Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury” [28], é uma extensa revisão da literatura e foi baseada nas melhores evidências disponíveis, bem

como na opinião de diversos “experts”. Foram abordados quatro tópicos: definição e classificação da LRA, prevenção e tratamento da LRA, LRA induzida por contraste e terapia renal substitutiva na LRA. Uma combinação entre os critérios de *RIFLE* e *AKIN* foi sugerido pelo grupo de trabalho responsável pelo tópico diagnóstico e classificação de LRA que foi definida como qualquer uma das seguintes alterações:

- Aumento da Crs $\geq 0,3$ mg/dL dentro de 48 horas; ou
- Aumento da Crs $\geq 1,5$ vezes o valor basal, conhecida ou presumida, que tenha ocorrido dentro de 7 dias; ou
- Volume urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas.

A LRA também foi classificada por graus de severidade (tabela 2). Essa sugestão já vem sendo aceita e sugerida por outras diretrizes sobre IRA [29].

Tabela 2- Estágios da IRA [28]

Estágio <i>AKIN</i>	Creatinina Sérica	Volume Urinário
1	1,5 – 1,9 X o valor basal ou Aumento na Crs $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ ml/kg/h por > 6 h -12 h.
2	2,0 – 2,9 X o valor basal	$< 0,5$ ml/kg/h por ≥ 12 h.
3	3 X o valor basal ou Crs ≥ 4 mg/dL ou início de terapia renal substitutiva ou, em pacientes < 18 anos, diminuição da TFG < 35 ml/min por $1,73$ m ² .	$< 0,3$ ml/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h.

Crs=creatinina sérica; TFG=taxa de filtração glomerular

Desde a publicação dos primeiros artigos do grupo *ADQI*, sugerindo a incorporação do termo da língua inglesa “acute kidney injury” para descrever o espectro ampliado da disfunção renal, houve um progressivo abandono do clássico termo “acute

renal failure”. Ao traduzirmos para a língua portuguesa, ainda não há um consenso para o uso de lesão ou injúria renal aguda. Assim, como achamos que o termo clássico insuficiência renal aguda ainda contempla todo o espectro da síndrome, mesmo quando há leves alterações da função renal, optamos por utilizá-lo como tradução de “acute kidney injury”. Em recente consenso (“Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient - An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine”), Brochard *et al* [29], faz uma breve discussão sobre o assunto e define pela manutenção do termo “Acute Renal Failure”.

Embora tenhamos avançado nos últimos anos com conceitos de IRA e com a classificação *RIFLE* e *AKIN* e por último o consenso do *KDIGO*, os acontecimentos detectados pela elevação da Crs ou pela diminuição do volume urinário são retrospectivos. A Crs tem sido reconhecida como uma medida imperfeita para avaliar a função renal, sendo afetada por fatores não renais como a idade, o peso corporal, a raça, o gênero, a massa muscular, a ingestão proteica e o uso de fármacos. A Crs é particularmente inefetiva na estimativa da função renal na IRA quando as rápidas reduções na TFG não se correlacionam com a sua elevação. Além disso, nos pacientes criticamente enfermos e com maior risco para desenvolver IRA, as grandes variações de líquidos administrados podem alterar o valor da Crs basal, sem relação com a função renal [30]. A Crs não discrimina o tempo ou o tipo de insulto renal, nem o local e a extensão da lesão glomerular ou tubular. Estudos animais tem demonstrado que o tratamento da IRA deveria ser iniciado anteriormente à elevação da Crs. Com isso, a ausência de biomarcadores sensíveis e específicos para a detecção precoce prejudica o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com IRA, podendo ter um efeito negativo nos resultados dos estudos clínicos. Até o momento, não existe uma simples intervenção ou

uma sequência de intervenções clínicas que poderão melhorar significativamente a função renal após o início da lesão glomerular ou tubular.

No avanço do conhecimento da IRA, parece haver uma necessidade urgente para a identificação de biomarcadores que demonstrem danos estruturais aos segmentos dos néfrons. Preferencialmente, através de dosagens séricas ou urinárias, a utilização de biomarcadores deve permitir a detecção precoce da lesão renal, auxiliar no diagnóstico diferencial, avaliar a resposta à terapia, bem como na recuperação da disfunção renal [30, 31]. Vários biomarcadores estruturais para IRA têm sido identificados, sendo eles testados clinicamente em pacientes após a realização de cirurgia cardíaca e após transplante renal. A utilização dessas populações deve-se à necessidade de conhecer com maior exatidão o momento do insulto renal. Dessa maneira, os biomarcadores podem ser medidos repetidamente após o insulto e os desfechos mais adequadamente avaliados. Em muitos estudos, populações pediátricas são avaliadas para reduzir a possibilidade de outras comorbidades como diabetes, doença inflamatória ou doença renal crônica [32]. Devido às particularidades dos diversos biomarcadores, alguns autores têm sugerido a utilização de mais de um biomarcador. Semelhante ao já conhecido e largamente utilizado no diagnóstico das síndromes coronarianas agudas, nós poderemos utilizar um painel com diversos biomarcadores e aproveitar as diferentes características de cada um [32-34]. Entretanto, ainda necessitamos de mais estudos para avaliarmos a sua utilidade clínica. Assim, até o momento, a definição e a classificação da IRA continua utilizando as alterações na Crs e do volume urinário. Os biomarcadores mais estudados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Características dos biomarcadores de IRA [80]

Biomarcador	Medido em	Tempo para elevação (h)	Método de detecção	Cenários de IRA medidos	Adulto/criança
NGAL	Plasma/urina	2-6	Elisa	CxC, NC, TxR, S	Ambos
KIM-1	Urina	6	Elisa	CxC, NC, TxR, S	Ambos
IL-18	urina	4-6	Elisa	NTA, CxC, NC, TxR, DRC, IP, ITU	Ambos

Abreviações: NTA, necrose tubular aguda; NC, nefropatia do contraste; DRC, doença renal crônica; CxC, cirurgia cardíaca; Elisa, “enzyme linked immunosorbent assay; TxR, transplante renal; IP, IRA pré-renal; S, sepse; ITU, infecção do trato urinário; NGAL= neutrophil gelatinase-associated lipocalin ; KIM-1= Kidney Injury Molecule-1; IL-18= interleukin-18.

2.2. Epidemiologia da insuficiência renal aguda:

É frequente encontrarmos na introdução de vários artigos e livros texto de nefrologia e medicina intensiva que abordam a epidemiologia da IRA a citação: “apesar dos avanços tecnológicos na TRS e no cuidado de suporte com o passar dos anos, a taxa de mortalidade dos pacientes com IRA permanece alta”. Em uma recente revisão sistemática da literatura, Ympa *et al* [35] relatou a dificuldade em avaliar o assunto. A presença de inúmeros potenciais vieses na análise que são decorrentes das diferentes definições de IRA, das características das amostras de pacientes e das terapias empregadas foram os principais pontos salientados. Com a análise dos dados publicados entre 1956 e 2003, não foi possível verificar uma redução na mortalidade nos pacientes com IRA, permanecendo em torno de 50%, mesmo com as melhorias nos cuidados dos pacientes. Bellomo [36], em uma recente revisão, da mesma forma, discute as dificuldades nas comparações dos estudos nesse período, devido a estarmos tratando atualmente de uma população mais doente, mais idosa e com maior necessidade de suporte (ventilação mecânica, vasopressor e TRS), podendo produzir resultados que não refletem a realidade atual.

Entretanto, os dados epidemiológicos da IRA têm sofrido consideráveis modificações ao longo dos últimos anos, não somente causadas pela mudança nas características dos pacientes, mas também pela ampla aceitação da classificação *RIFLE*, que embora apresente ressalvas, permitiu uma melhor compreensão da epidemiologia da IRA. Parece haver um consenso que os diversos critérios empregados anteriormente para definir IRA tornavam a comparação entre os estudos bastante difícil [37]. Quando analisamos a literatura, devemos sempre verificar qual foi a população estudada (comunidade, hospitalar, UTI, idosos, pós-operatório), bem como o critério empregado para definir a IRA.

No início, a maior ênfase era colocada nos trabalhos que avaliavam os pacientes com comprometimento mais acentuado da função renal, geralmente com necessidade de TRS. Entretanto, a demonstração de que as pequenas alterações na Crs são associadas independentemente com o aumento da morbi-mortalidade permitiu uma nova abordagem nos pacientes com IRA, principalmente os criticamente enfermos. Em um estudo bastante citado na literatura, Levy *et al* [38] examinou a associação independente entre a IRA e a mortalidade demonstrando que os pacientes submetidos a procedimentos com uso de contraste iodado, um aumento da Crs $\geq 25\%$ para um mínimo de 2 mg/dL, era associado com uma mortalidade 5,5 vezes maior, após o ajuste para as comorbidades. Assim, esse estudo sugeriu que mesmo a perda da função renal “benigna” provocava repercussões clínicas importantes. Porém, foi o estudo de Chertow *et al* [25] que modificou esse conceito, tanto que foi incorporado na definição de IRA [24]. Foram avaliados 9.210 pacientes que tinham duas ou mais medidas de Crs durante o seu período de hospitalização, verificando que um aumento igual ou maior a 0,3 - 04 mg/dL na Crs estava associada com um aumento no tempo de internação e custos

hospitalares, bem como na mortalidade (RR 4,1; 95% IC 3,1-5,5). Embora alguns possam considerar essa alteração da Crs modesta e clinicamente insignificante, houve um aumento progressivo do risco relativo dos desfechos desfavoráveis (mortalidade) com a elevação da creatinina. Recentemente, Ricci *et al* [3], em uma análise sistemática da literatura, avaliou 71.000 pacientes em estudos que utilizaram a classificação *RIFLE* e observou um aumento progressivo na mortalidade dos pacientes que desenvolveram IRA comparado aos que não desenvolveram. Assim, esses trabalhos nos mostram não só a importância da disfunção renal, mas também que elevações sutis na Crs estão relacionadas com maior mortalidade.

2.2.1. Insuficiência renal aguda comunitária:

Existem poucos estudos da epidemiologia da IRA adquirida na comunidade e aqueles disponíveis relatam graus variados de ocorrência, dependendo da definição utilizada e da população avaliada. Liaño *et al* [39], em um estudo clássico, avaliou prospectivamente durante 9 meses todos os casos de IRA ocorrendo em pacientes adultos admitidos em 13 hospitais terciários em Madri. A idade média dos pacientes era 64 anos (15-95 anos). O critério para IRA foi Crs $\geq 1,5$ mg/dL e a incidência calculada foi de 209 pacientes por milhão da população (pmp). A importância da definição fica bem demonstrada com o estudo de Khan *et al* [40], na Escócia, que reportou uma incidência de 50 pmp quando havia necessidade de TRS e de 102 pmp e 620 pmp utilizando como critério de IRA a Crs de $\geq 5,7$ mg/dL e de $\geq 3,4$ mg/dL, respectivamente. Posteriormente, esses dados na Escócia foram ampliados e Ali *et al* [41], utilizando como critério de IRA a Crs $\geq 1,7$ mg/dL para homens e $\geq 1,5$ mg/dL

para mulheres, reportou uma incidência anual de IRA de 1811 pmp. A idade média da população era 76 anos (69,9-83,9 anos) e os fatores precipitantes mais frequentes foram a sepse (47%) e a hipovolemia (32%). Houve um aumento na taxa de mortalidade de 50% em 6 meses. A diferença entre as incidências pode ser explicada pela idade média mais elevada e pela sepse.

As causas mais comuns de IRA adquirida na comunidade parecem ser as causas pré-renais e as obstrutivas, bem como os quadros de agudização da DRC [42]. Algumas ficaram menos frequentes, como as obstétricas, enquanto outras aumentam de importância como as causadas pelo uso de drogas (anti-inflamatórios não-esteróides e inibidores da enzima conversora da angiotensina, anfotericina B), infecções (síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite C), procedimentos vasculares com uso de contraste iodado (angioplastia coronariana primária), trombozes vasculares e rabdomiólise (trauma severo por síndrome do esmagamento) [43-46].

2.2.2. Insuficiência renal aguda hospitalar:

Estudos recentes indicam que a incidência da IRA hospitalar é 5 a 10 vezes maior que a IRA comunitária, possivelmente havendo uma subnotificação dos casos e também de encaminhamento para o nefrologista [43]. O ambiente hospitalar permite avaliar a epidemiologia da IRA de maneira mais consistente e observar um aumento progressivo da sua incidência. Hou *et al* [47] em 1983 publicou a primeira coorte prospectiva abordando a incidência em IRA hospitalar em um único centro. Em um período de observação de cinco meses, iniciando em 1978, e tendo como definição de IRA o aumento absoluto da Crs comparado com o valor basal (aumento $\geq 0,5$ mg/dL com valor basal $\leq 1,9$ mg/dL, aumento $\geq 1,0$ mg/dL para valor basal $2,0 < 4,9$ mg/dL e

aumento $\geq 1,5$ mg/dL para valor basal $\geq 5,0$ mg/dL), a incidência observada foi de 4,9% das admissões e a taxa de mortalidade foi de 25%. Em 2002, Nash *et al* [48], após um período de observação de 4 meses em 1996, utilizando os mesmos critérios de definição para IRA, relatou uma incidência de 7,2% das admissões e uma taxa de mortalidade de 19,4%. Os autores discutem que o aumento na incidência poderia dever-se às internações de pacientes mais idosos e com patologias mais graves, aos novos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos implantados, a realização de transplante hepático e cardíaco e ao uso de novos fármacos com potencial nefrotóxico. Lameire *et al* [43], em uma recente revisão, cita esses fatores e descreve como principal causa a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica e/ou nefrotóxica. Frequentes também são as causas multifatoriais como as pós-cirúrgicas, induzidas pela quimioterapia, secundárias a sepse e outras causas infecciosas.

O aumento da incidência da IRA também foi demonstrado por dois estudos realizados nos Estados Unidos, a partir de dados administrativos, onde era possível avaliar um grande número de pacientes por um período prolongado de observação. O diagnóstico de IRA foi obtido pelos códigos nas altas hospitalares que apresentaram os códigos para IRA da Classificação Internacional de Doenças 9 (CID 9 – 584.x). Waikar *et al* [49] utilizando os dados do período entre 1988 a 2002 do “Nationwide Inpatient Sample”, que é um banco de dados amplo e representativo, relatou que a presença da IRA na alta hospitalar aumentou de 4 para 21 por 1.000 altas ($p < 0,001$). Foi também verificado um declínio na mortalidade dos pacientes com IRA de 40,4% para 20,3% ($p < 0,001$). Xue *et al* [50], utilizando os dados de uma amostra de 5% dos beneficiários do “Medicare” entre o período de 1992 a 2001, descreve um aumento anual de aproximadamente 11% nas taxas de IRA, passando de 14,6 casos para 36,4 casos por

1.000 altas hospitalares ($p < 0,001$). Semelhante ao estudo de Waikar *et al* [49], houve uma significativa redução na mortalidade de 15,2% no período do estudo. Embora as taxas de incidência e de mortalidade sejam diferentes nos dois estudos, ambos documentaram o aumento progressivo na incidência dos casos de IRA nos pacientes hospitalizados com uma concomitante tendência para diminuição na mortalidade. Possivelmente estamos subestimando a incidência, a morbidade e mortalidade dos pacientes com IRA, pois estudos avaliando a metodologia utilizando a CID-9 na identificação dos casos mostraram uma alta especificidade (97,7%), porém com uma modesta sensibilidade (35,4%) [51].

A mortalidade hospitalar pode ser mais bem avaliada quando analisamos os dados de dois ensaios clínicos randomizados que tinham como objetivo comparar a dose de tratamento de TRS oferecida. No “VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network” – *ATN trial* [52], com 1.124 pacientes, a mortalidade hospitalar foi de 49,6% com a presença de sepse em 55% dos pacientes. No “The RENAL Replacement Therapy Study Investigators” – *RENAL study* [53], com 1.465 pacientes, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 44,3% com a presença de sepse severa em 49,4%. Esses dados são limitados a pacientes com IRA que necessitaram de TRS, terapia reservada na maioria das vezes para os pacientes com quadros mais severos e classificados como *AKIN* estágio 3.

Yasuda *et al* [54] descreve a incidência de IRA em pacientes necessitando de TRS em 16 hospitais da região de Shizuoka no Japão. Entre os 242 pacientes tratados com TRS, o maior contribuinte para a IRA na CTI foi a presença de sepse (34%). A mortalidade hospitalar foi de 47,1%, semelhante aos achados apresentados pelos estudos *ATN trial* e *RENAL study*.

2.2.3. Insuficiência renal aguda na unidade de terapia intensiva:

Vários fatores já mencionados colaboraram para o aumento da gravidade dos pacientes com IRA, levando a que eles sejam cuidados no ambiente de terapia intensiva, com uma monitorização mais cuidadosa e uma abordagem mais sistemática. Podemos descrever que o quadro clínico, ao longo do tempo, sofreu uma modificação acentuada. Entre 5% a 20% dos pacientes criticamente enfermos experimentam pelo menos um episódio de IRA, frequentemente acompanhado por uma disfunção de múltiplos órgãos [42].

Metha *et al* [55], em uma coorte prospectiva de 5 centros acadêmicos (“The Program to Improve Care in Acute Renal Disease” – *PICARD*), avaliou 618 pacientes nos Estados Unidos de 1999 a 2001. Os pacientes aptos para entrada no estudo eram aqueles internados na UTI onde uma avaliação nefrológica foi realizada e apresentavam IRA definida como um aumento na Crs $\geq 0,5$ mg/dL se o valor basal $\leq 1,5$ mg/dL ou um aumento $\geq 1,0$ mg/dL se o valor basal era $1,6 < 4.9$ mg/dL. A idade média dos pacientes era de 59,5 anos (com ampla variação entre os centros) e predomínio da raça branca. Este estudo demonstrou que as comorbidades eram mais comuns que os relatos anteriores nos pacientes que desenvolveram IRA na UTI, com 30% dos pacientes com DRC, 37% com doença coronariana, 29% com diabetes melito e 21% com doença hepática crônica. A mortalidade na UTI foi de 32% e a hospitalar de 37%. A taxa de mortalidade estava relacionada com a severidade do comprometimento extra-renal, excedendo a 50% com 4 ou mais falências orgânicas. A necessidade de TRS foi em 64% dos pacientes e também se correlacionava com uma maior mortalidade, particularmente nos pacientes com TRS contínua. Embora não bem explicado, os pacientes com DRC agudizada apresentaram uma taxa de mortalidade menor do que a

IRA de início recente (31% vs 41%, $p=0,03$). Um dos achados mais ilustrativos no *PICARD* foi o grau de heterogeneidade dos pacientes com IRA em termos de características basais, dos cuidados médicos e da mortalidade. Embora fossem avaliados cinco centros, a mortalidade hospitalar variou entre 24% a 62%. Apesar dessa diferença, as etiologias presumidas eram relativamente semelhantes entre as instituições, com a NTA sem um fator desencadeante presente em aproximadamente 50%, seguido de drogas nefrotóxicas (26%), doença cardíaca (20%), NTA secundária a hipotensão (20%), NTA secundária a sepse (19%) fatores pré-renais não resolvidos (16%) e doença hepática (11%).

Uchino *et al* [56], no maior estudo prospectivo de IRA (“Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney” – *BEST Kidney*), avaliou 29.269 pacientes adultos, criticamente enfermos, admitidos em UTI de 54 centros em 23 países por um período de 15 meses começando em setembro de 2000. A população alvo era pacientes com IRA severa como demonstrado pela necessidade de TRS ou LRA definida como por oligúria (volume urinário < 200 ml em 12 h) e/ou nitrogênio ureico sérico > 84 mg/dL. A idade mediana foi de 67 anos. A prevalência de IRA no período foi de 5,7% (5,5%-6,0%; IC 95%) com uma variação entre os todos os centros do estudo de 1,4% a 25,9%. A TRS foi indicada em 4,2% (4,0%-4,4%; IC 95%) dos pacientes que preencheram os critérios de IRA. A mortalidade na UTI foi de 52% e a mortalidade hospitalar for de 60% (58%-62,3%; IC 95%), variando entre os centros entre 50,5% a 76,8%. O *BEST Kidney* contribuiu para detectarmos os principais fatores de risco para o desenvolvimento de IRA e entre eles foram o choque séptico (47,5%), a cirurgia de grande porte (34,3%), o choque cardiogênico (26,9%), hipovolemia (25,6%), as drogas (19%), a síndrome

hepato-renal (5,7%) e a uropatia obstrutiva (2,6%). É importante ressaltar que a DRC estava presente em 29,5% dos pacientes.

De Mendonça *et al* [57] avaliou em 1995, durante um período de 30 dias, os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA numa coorte de 1449 pacientes criticamente enfermos em 40 centros de 16 países. Foram excluídos pacientes com DRC prévia. A mediana de idade foi 63 anos. O critério para definir IRA foi uma Crs $\geq 3,5$ mg/dL e/ou volume urinário < 500 ml em 24 horas. A IRA se desenvolveu em 24,7% dos pacientes. A mortalidade foi três vezes maior no grupo com IRA do que no grupo sem IRA, tanto na UTI quanto a hospitalar (42,8% vs 14,0% e 49,1% vs 17,7%, respectivamente, ambos $p < 0,001$).

Desde o seu lançamento, os critérios *RIFLE* e posteriormente os *AKIN* estão sendo utilizados na maioria dos estudos descrevendo a epidemiologia da IRA, mais comumente nos pacientes criticamente enfermos. Mesmo que tenhamos avançado em busca de uma maior uniformidade nas definições, os resultados ainda são bastante heterogêneos devido a problemas metodológicos com a Crs (modo de aquisição da Crs basal e influência da hipervolemia), população estudada (tipo de UTI) e período de observação para o desfecho (30, 60 ou 90 dias) [58]. Hoste *et al* [59] avaliou os dados de 5383 pacientes criticamente enfermos em sete UTIs. A IRA ocorreu em 67% dos pacientes com a severidade sendo distribuída da seguinte forma: 12% alcançando a classe R, 27% a classe I e 28% a classe F. Os pacientes na classe R apresentaram uma taxa de mortalidade de 8,8%, comparada com 11,4% na I e 26,3% na F. Os pacientes sem evidência de IRA apresentaram uma taxa de mortalidade de 5,5%. Além disso, *RIFLE-I* (*Hazard Ratio* 1,4) e *RIFLE-F* (*Hazard Ratio* 2,7) foram preditores independentes de mortalidade hospitalar após o ajuste para outras variáveis.

Cruz *et al* [60] mediu a taxa de IRA em 19 UTIs em três regiões do nordeste da Itália durante um período de 3 meses. O estudo “North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury” (*NEiPHROS-AKI*) foi o primeiro estudo prospectivo e multicêntrico de IRA utilizando os critérios *RIFLE*. Foram avaliados 2.164 pacientes, a incidência de IRA foi de 10,8% (95% IC – 9,5 a 12,1%) com a seguinte distribuição: 19% *Risk*, 35% *Injury* e 46% *Failure*. A mortalidade também foi mais elevada conforme o grau de severidade: 20% *Risk*, 29,3% *Injury* e 49,5% *Failure*. A doença renal estava presente em 36,8% com as causas mais comuns de IRA sendo a pré-renal (38,9%) e sepse (25,6%).

Em uma recente publicação, Oduyay *et al* [61] conduziu um estudo prospectivo de pacientes consecutivos admitidos em cinco UTI de hospitais canadenses entre 2008 e 2009 com o objetivo de identificar a incidência de IRA e mortalidade em 30 dias. Para definir IRA, foi utilizado o critério *AKIN* com a Crs da internação hospitalar como o valor basal. Foram identificados 603 pacientes, onde 161 (26,7%) desenvolveram IRA. Comparando os pacientes sem IRA, aqueles com IRA tinham maior chance de morrer (29,2% vs 8,6%, $p < 0.001$). O risco de morte em 30 dias aumentava com o estágio de severidade da IRA pelo *AKIN*.

2.3. Prognóstico da IRA no longo prazo:

A IRA é comum nos pacientes hospitalizados e está associada com uma considerável elevação na mortalidade e na morbidade. Principalmente nos pacientes hospitalizados, a IRA resulta em um aumento no tempo de permanência hospitalar (UTI

e enfermagem), nos dias de ventilação mecânica e, finalmente, no custo geral da hospitalização [62, 63].

Os dados descrevendo a mortalidade e a morbidade relacionadas com a IRA no curto prazo (mortalidade hospitalar) são bem mais conhecidos e descritos nos parágrafos anteriores. Entretanto, mais recentemente, as consequências de um ou mais episódios de IRA no longo prazo vêm despertando o interesse dos estudiosos dos tópicos relacionados com a IRA. Historicamente, tem se assumido que se um indivíduo sobrevive a um episódio de IRA, ele não apresentará sequelas no longo prazo [64]. Este paradigma vem sendo desafiado por inúmeros estudos que mostram, no mínimo, uma associação entre um episódio de IRA com o aumento na mortalidade e o desenvolvimento de DRC.

2.3.1. Mortalidade no longo prazo

A mortalidade após a alta hospitalar é muito comum nos pacientes que apresentaram um episódio de IRA. Apesar do tratamento empregado e da TRS utilizada, a mortalidade excede a 50% após o primeiro ano da alta hospitalar na população criticamente enferma.

Liano *et al* [65] acompanhou 413 pacientes com um episódio de IRA sem nefropatia prévia entre outubro de 1977 a dezembro de 1992. O critério de IRA utilizado foi $C_{cr} > 2\text{mg/dL}$ e o diagnóstico de NTA foi por exclusão de outras causas de IRA. Os sobreviventes hospitalares foram 187 pacientes (55%). Ocorreram 10 perdas, assim 177 foram seguidos por um período entre 6 meses e 22 anos. A taxa de sobrevida

em 10 anos para aqueles com idade < 31 anos, entre 31 e 50 anos, entre 50 e 70 anos e > 70 anos foi de 64%, 78%, 50% e 18%, respectivamente. Em 10 anos, 85% dos pacientes sem comorbidades quando do episódio de IRA estavam vivos, em contraste a 42% dos pacientes com comorbidades. Os pacientes admitidos por trauma tiveram uma sobrevida de 84% comparada com 53% e 44% por causas médicas e cirúrgicas, respectivamente. A sobrevida dos pacientes foi de 60% em 10 anos nos pacientes que na alta haviam recuperado a função renal ($\text{Cr}_{\text{sc}} \leq 1,4 \text{ mg/dL}$) comparados com os que tiveram recuperação parcial ($\text{Cr}_{\text{sc}} > 1,4 \text{ mg/dL}$) que foi 42%. Então, a sobrevida em longo prazo de um episódio de IRA por NTA parece ser influenciada pela idade, pela presença de comorbidades, pela causa da IRA e recuperação da função renal.

Alguns estudos avaliando episódios de IRA sem necessidade de TRS, ou seja, episódios menos severos, também têm mostrado aumento de mortalidade em longo prazo. Lafrance *et al* [66] analisou retrospectivamente os dados de uma coorte do “US Veterans” de pacientes que sobreviveram > 90 dias após a alta. A partir de dados laboratoriais e classificados pela maior Cr_{sc} durante a internação, foram identificados 82.711 (9,4% da amostra total) pacientes com IRA sem necessidade de TRS. Foram utilizados os critérios *AKIN* para classificar a severidade da IRA. Como esperado, a população com IRA apresentava mais comorbidades e maior tempo de internação hospitalar. Dos pacientes que sobreviveram > 90 dias após a alta, 17,4% morreram durante o seguimento (IRA 29,8%, sem IRA 16,1%). O risco de morte ajustado para o grupo IRA foi 1,41 (1,39-1,43; IC 95%) com um aumento progressivo conforme o estágio da IRA (*AKIN*): 1,36 (1,34-1,38; IC 95%), 1,46 (1,42-1,50; IC 95%) e 1,59 (1,54- 1,65; IC 95%) ($p < 0,001$), para estágios 1, 2 e 3 respectivamente. Wald *et al* [67] avaliou os dados de uma coorte com pacientes internados com IRA sem TRS entre 1996

e 2006 no Canadá (“Ontario Health Insurance Plan”). Os pacientes com IRA (n=41.327) foram pareados 1:1 com pacientes sem IRA durante a internação. A idade média dos grupos foi 70 anos. A taxa de mortalidade foi mais alta nos pacientes com IRA (15,3 vs 14,5 por-100 pessoas ano; *Hazard Ratio* 1,10; IC 95%, 1,07-1,13). Os trabalhos acima nos sugerem que mesmo os episódios menos severos de IRA estão associados com uma mortalidade em longo prazo quando comparados aos pacientes sem IRA.

Em uma recente publicação, Schiffel *et al* [68] em uma coorte com 425 pacientes, com dados obtidos entre 1990 e 2001, descreve a mortalidade em pacientes criticamente enfermos com IRA com necessidade de TRS. Nenhum dos pacientes tinha sinais radiológicos ou alterações funcionais de DRC. Dos 226 sobreviventes hospitalares, a taxa de mortalidade em 1, 5 e 10 anos foi 65, 75 e 80%, respectivamente. A taxa de recuperação da função renal, definida como a TFGe prévia a internação, foi de 56% na alta hospitalar. A taxa de mortalidade nos sobreviventes que recuperaram a função renal foi significativamente menor que os sobreviventes com DRC (46% vs 83%, $p < 0,001$). Na análise multivariada, a idade, o gênero, as comorbidades, o escore APACHE II e o tipo de TRS mostraram-se fatores preditores independentes de mortalidade em longo prazo. Cabe lembrar que a sepse estava presente em 35% dos casos e a maioria destes pacientes morreu durante a internação hospitalar.

2.3.2. Doença renal crônica e necessidade de TRS

Estudos de coorte, avaliando grandes bancos de dados, demonstram que os sobreviventes de um episódio de IRA apresentavam um risco significativo de desenvolver estágios avançados de DRC ou de necessitarem de TRS crônica.

Ishani *et al* [69] avaliou uma amostra randômica dos beneficiários do “Medicare” para determinar a incidência e o *Hazard Ratio* para a necessidade de TRS em pacientes idosos (>65 anos), com ou sem DRC, que apresentaram IRA em uma internação hospitalar. O diagnóstico foi pelo CID-9. Na coorte, 3,1% dos sobreviventes na alta hospitalar apresentaram diagnóstico de IRA e 5,5 por 1000 pacientes necessitaram de TRS. Entre os pacientes com necessidade de TRS, a DRC prévia estava presente em 25,2%. Após ajuste para idade, gênero, raça, diabetes mérito e hipertensão, o *Hazard Ratio* para TRS foi de 41,2 (34,6-49,1; IC 95%) para pacientes com IRA e DRC relativo para aqueles sem doença renal, 13,0 (10,6-16,0; IC 95%) para pacientes com IRA sem DRC prévia e 8,4 (7,4-9,6; IC 95%) para pacientes com DRC e sem IRA. Indivíduos idosos com IRA, particularmente os pacientes com DRC prévia, são de risco aumentado para necessitarem de TRS após a alta, o que sugere que um episódio de IRA pode acelerar a progressão da DRC.

Lo *et al* [70] utilizou os dados do “Kaiser Permanente of Northern California Health System”, um sistema de saúde dos Estados Unidos da América com 556.090 participantes. Durante um período de 8 anos, foi avaliado retrospectivamente o risco progressivo de DRC em pacientes com TFG basal ≥ 45 mL/min/1,73 m². Da amostra, 703 pacientes necessitaram de TRS por IRA, dos quais 295 com morte hospitalar e 65 não recuperaram a função renal e mantiveram a TRS. Então, 343 pacientes (49%) sobreviveram, permanecendo pelo menos 30 dias sem necessidade de TRS. Um episódio de IRA com necessidade de TRS estava associado com um risco 28 vezes maior em desenvolver DRC avançada, porém sem necessidade de TRS, e mais que 10 vezes no aumento do risco de morte.

Na coorte de Wald *et al* [67], com pacientes internados com IRA sem TRS (“Ontario Health Insurance Plan”), a incidência de TRS no longo prazo foi de 1,78 por 100 pessoas-ano nos que apresentaram IRA e 0,74 per 100 pessoas-ano nos controles (*Hazard Ratio* 2.70; 2,42-3,0; IC 95%). Mesmo na IRA não tão severa, onde não houve necessidade de TRS, há um risco bastante significativo de necessitar de hemodiálise crônica.

Bucaloiu *et al* [71], em recente publicação, numa coorte de base populacional na Pensilvânia (EUA), com dados do “Geisinger Health System”, avaliou o impacto de um episódio de IRA hospitalar na mortalidade em longo prazo e na progressão da doença renal. Os pacientes analisados não tinham disfunção prévia e apresentaram recuperação da função renal, definida como a recuperação da Crs ≥ 90 % da Crs basal. Entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007, ocorreram 30.207 altas hospitalares com sobrevida > 90 dias e 1610 pacientes foram selecionados por apresentarem recuperação da função renal. Estes pacientes foram pareados contra 3.652 controles que não tiveram um episódio de IRA. Durante um seguimento médio de 3,3 anos, a taxa de mortalidade foi aproximadamente 50% maior nos pacientes com IRA comparada aos pacientes sem IRA (2,8 mortes por 1000 pacientes-ano vs 1,9 mortes por 1000 pacientes-ano). O risco de progredir para DRC foi maior na coorte de pacientes com IRA (incidência de 28,1 por 1000 pacientes-ano vs 13,1 por 1000 pacientes-ano). Este trabalho, embora com dados administrativos, sugere que episódios de IRA com recuperação da função renal estão associados com um aumento de risco de perda de função renal.

A perda de função renal prévia tem sido consistentemente considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de IRA em várias situações clínicas como a nefropatia do contraste, cirurgia cardíaca e sepse [72]. Os pacientes com DRC prévia ao

episódios de IRA constituem uma parte considerável da amostra dos diversos estudos avaliando a IRA. No estudo *PICARD* [55], um terço dos pacientes tinham $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. De maneira semelhante, no *BEST Study* [56], a função renal estava diminuída em 30% dos pacientes. É quase intuitivo pensar que um órgão com a sua função reduzida venha a ficar mais vulnerável com um insulto agudo. A consequente perda da função renal está correlacionada com um aumento da morbidade e da mortalidade a curto e longo prazo, bem como na necessidade de TRS.

Algumas explicações prováveis incluem a instabilidade hemodinâmica e a falha na autorregulação nos pacientes com DRC, a facilidade em detectar as pequenas mudanças na TFG quando a função renal está diminuída e a predisposição para novas lesões em pacientes com função renal diminuída [73].

A presença de DRC predispõe ao desenvolvimento de IRA com necessidade de TRS, sendo a recuperação da função renal menos provável quanto maior a severidade e o tempo de IRA e também menor a TFG prévia [74]. Muito do nosso conhecimento também vem de estudos observacionais e com maior comprometimento da função renal.

Pannu *et al* [75] em uma coorte de pacientes hospitalizados em Alberta, no Canadá, achou que a incidência e a severidade da IRA aumentava quanto menor a função renal basal. Entre janeiro de 2001 e dezembro de 2003, 43.008 pacientes internaram e a incidência de IRA foi 18,3%. O risco de IRA aumentava com a diminuição da TFG (8,9% com $\text{TFGe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vs 68,9% com $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). O risco de morte ou de necessidade de TRS após a alta diminuía, com o maior risco de necessidade de diálise após um episódio de IRA nos pacientes com $\text{TFGe} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (IRA 17,0% vs sem IRA 5,6%; $p < 0.01$). Este trabalho

sugere que a IRA pode ser um importante contribuinte para a necessidade de TRS nos pacientes com DRC prévia, particularmente nos pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73 m².

Wu *et al* [76] estudou dados do “National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal Failure” - *NSARF Group*, onde 9425 pacientes submetidos a cirurgia tiveram alta hospitalar. Foram selecionados 351 pacientes com DRC (TFG_e < 45 ml/min/1,73 m²) prévia a internação e 197 pacientes com DRC terminal (TFG_e < 15 ml/min/1,73 m²). Entre os pacientes com diagnóstico de IRA, utilizando os critérios *RIFLE*, que não apresentaram DRC prévia, a necessidade de TRS na alta foi menor quando comparado com os pacientes com DRC (1% vs 25,6%; p<0,01). Após um seguimento médio de 4,6 anos, a incidência de TRS foi significativamente maior nos pacientes com DRC quando comparados com os sem DRC (17,8 por 100 pessoa-ano vs 0,15 por 100 pessoa-ano). Entre os sobreviventes hospitalares, os pacientes com DRC agudizada tinham um alto risco de TRS em longo prazo (*Hazard Ratio* 122,9; IC 95% 66,8–253,9; p<0.001), seguido dos pacientes com DRC sem IRA (*Hazard Ratio* 52,0; IC 95% 25,6–105,8; p<0.001).

Embora a maior relação entre DRC e IRA venha de estudos em que exista uma função renal comprometida, novas evidências demonstram que a presença de hematuria e de proteinúria, com TFG ≥ 60 ml/min, provocam uma aceleração na perda de função renal. James *et al* [77] utilizando uma grande amostra de 920.985 pacientes adultos em Alberta, Canadá, estudou a associação entre TFG_e e proteinúria com risco de IRA. Os pacientes apresentaram pelo menos uma medida ambulatorial de Crs e uma medida de proteinúria entre 2002 e 2007, excluindo-se os pacientes com DRC terminal (TFG_e < 15 ml/min/1,73 m², TRS ou transplante renal prévio). A TFG basal foi avaliada pela

equação *MDRD* (*Modification of Diet in Renal Disease*) e a proteinúria foi por fita reagente para proteinúria ou pela medida de albumina e creatinina em amostra de urina. Durante um seguimento médio de 35 meses, 6520 (0,7%) participantes da coorte foram admitidos com IRA e 516 (<0,01%) com IRA e necessidade de TRS. Os autores descrevem que a incidência de IRA e de IRA com necessidade de TRS aumentou com a elevação dos níveis de proteinúria com uma TFGe normal (considerada no estudo uma TFGe > 60 ml/min/1,73 m²).

Grams *et al* [78], com os dados do “Atherosclerosis Risk in Communities” (*ARIC*), estudou a associação entre presença de proteinúria e as hospitalizações por IRA. A população foi de adultos com idade entre 45 e 64 anos. Os participantes tinham uma medida basal de proteinúria através da medida de albumina urinária/creatinina urinária (IAC) (mg/g) e medidas de Crs. Os pacientes com uma TFGe < 15 ml/min/1,73 m² foram excluídos. O objetivo principal foi avaliar as internações por IRA (CID-9 e CID-10). Entre os 11.200 pacientes participantes da coorte, 356 foram hospitalizados (3,2%) com IRA durante uma média de seguimento de 8 anos. Foram estratificados três níveis de proteinúria pelo IAC: ≤ 10 mg/g (sem albuminúria), 10 a 29mg/g (albuminúria subclínica), 30 a 300 mg/g (microalbuminúria) e ≥ 300 mg/g (macroalbuminúria). Houve uma taxa de incidência crescente de 2,6 eventos no grupo sem albuminúria para 41,2 eventos por 1000 pessoas-ano no grupo macroalbuminúria. Houve também um gradual aumento do risco de IRA com a redução da TFGe quando ajustado pela albuminúria. Embora o estudo utilize um desfecho secundário e o diagnóstico de IRA foi através dos códigos de CID, a quantificação da Crs e as medidas de IAC demonstram uma associação contínua entre a proteinúria basal e o risco de IRA

em pacientes com $\text{TFGe} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, mesmo nos pacientes com valores menores que a microalbuminúria.

Inúmeras evidências, provenientes de estudos que avaliaram diversas situações clínicas, sugerem que, em longo prazo, os pacientes que desenvolveram IRA possam apresentar desfechos desfavoráveis como aumento da mortalidade ou necessidade de TRS. O objetivo do nosso estudo é determinar a sobrevida tardia (após a alta hospitalar) e a recuperação da função renal (retirada do tratamento dialítico) nos pacientes criticamente enfermos sobreviventes que foram submetidos a terapia renal substitutiva (TRS) por IRA severa e analisar os fatores prognósticos envolvidos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO:

1. Bagshaw S, Laupland K, Doig C, Mortis G, Fick G, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson L, Rosental 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** (6): p. R700-9.
2. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. *Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2009. **53** (6): p. 961-73.
3. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. *The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review*. Kidney Int, 2008. **72** (5): p. 538-46.
4. Hoste E, Lameire N, Vanholder R, Benoit D, Decruyenaere J, Colardyn F. *Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14** (4): p. 1022-30.
5. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). *Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23** (3): p. 904-9.
6. Lee VW, Harris D, Anderson RJ, Schrier RW. *Acute Renal Failure*, in *Diseases of the Kidney & Urinary Tract*, Schrier RW, Editor. 2007, Lippincott Williams & Wilkins. p. 987-1036.
7. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. *Acute renal failure*. Lancet, 2005. **365** (9457): p. 417-30.

8. Eknoyan G. *Emergence of the Concept of Acute Renal Failure*. Am J Nephrol, 2002. **22** (2-3): p. 225-30.
9. Parazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. *Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3** (6):1615-9.
10. Campbell JL, Eknoyan G. *Francis Delafield (1841-1915): The original contributions of an American investigator to diseases of the kidney*. J Nephrol, 2003. **16** (5): p. 779-84.
11. Hoste E, Schurgers M. *Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem?* Crit Care Med, 2008. **36** (4): p. S146-S151.
12. Bywaters EG, Beall D. *Crush Injuries with Impairment of Renal Function*. Br Med J, 1941. **1** (427-432).
13. Smith, HW. ed. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. 1951, Oxford University Press: New York.
14. Oliver J, MacDowell M, Tracy A. *The pathogenesis of Acute Renal Failure associated and toxic injury-Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode*. J Clin Invest, 1951. **30**: p. 1305-1439.
15. Eknoyan G. *Emergence of the Concept of Acute Kidney Injury*. Adv Chronic Kidney Dis, 2008. **15**(3): p. 308-13.
16. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. *Acute renal failure: time for consensus*. Intensive Care Med, 2001. **27** (11): p. 1685-88.
17. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. *Developing a consensus classification system for acute renal failure*. Curr Opin Crit Care. , 2002. **8** (6): p. 509-14.

18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, Palevsky P, and the ADQI workgroup, *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** (4): p. R204-12.
19. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. *Defining acute renal failure: physiological principles*. Intensive Care Med 2004. **30** (1): p. 33-37.
20. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. *Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria*. Nat Rev Nephrol, 2011 **7** (4): p. 201-8.
21. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Prata MM. *Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis*. Int J Infect Dis, 2009. **13** (2): p. 176-81.
22. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. *Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery*. Circulation, 2009. **119** (18): p. 2444-53.
23. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, Lien JM, Chen YC, Fang JT, Chen PC, Yang CW. *RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients*. Intensive Care Med, 2007. **33** (11): p. 1921-30.
24. Mehta RL, Kellum J, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network, *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11** (2): p. R31.

25. 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** (11): p. 3365-70.
26. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. *Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database.* Intensive Care Med., 2009 **35** (10): p. 1692-702.
27. Bagshaw SM. *Acute kidney injury: diagnosis and classification of AKI: AKIN or RIFLE?* Nat Rev Nephrol, 2010. **6** (2): p. 71-3.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* Kidney Int, Suppl, 2012. **2**: p. 1-138.
29. Lewington A, Kanagasundaram S. *Renal Association Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury.* Nephron Clin Pract, 2011. **118** (Suppl 1): p. c349-c390.
30. Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. *Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury.* Am J Kidney Dis., 2011. **57** (6): p. 930-40.
31. Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. *Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury--what can we anticipate?* Nat Clin Pract Nephrol, 2008. **4** (3): p. 154-65.
32. Goldstein SL. *Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I.* BMC Med, 2011. **21** (9): p. 135.

33. de Geus HR, Beties M, Bakker J. *Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges*. Clin Kidney J, 2012. **5** (2): p. 102-10.
34. Parikh CR, Devarajan P. *New biomarkers of acute kidney injury*. Crit Care Med, 2008. **36** (4 Suppl): p. S159-65.
35. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. *Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature*. Am J Med , 2005 **118** (8): p. 827-32.
36. Bellomo R. *The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005*. Curr Opin Crit Care, 2006. **12** (6): p. 557-60.
37. Hoste EA, Kellum J. *Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury*. Contrib Nephrol, 2007. **156**: p. 32-8.
38. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. *The Effect of Acute Renal Failure on Mortality*. JAMA, 1996. **275** (19): p. 1489-94.
39. 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** (3) p. 811-8.
40. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. *Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome*. QJM, 1997. **90** (12): p. 781-85.
41. 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** (4): p. 1292-8.
42. Joannidis M, Metnitz PG., *Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU*. Crit Care Clin, 2005. **21** (2): p. 239-49.

43. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. *The changing epidemiology of acute renal failure*. Nat Clin Pract Nephrol, 2006. **2** (7): p. 364-77.
44. Cohen SD, Chawla LS, Kimmel PL. *Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection*. Curr Opin Crit Care, 2008. **14** (6): p. 647-53.
45. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiochi F, Bartorelli AL. *Contrast Volume During Primary Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Contrast-Induced Nephropathy and Mortality*. Ann Intern Med, 2009. **150** (3): p. 170-7.
46. Fukagawa M. *Nephrology in Earthquakes: Sharing Experiences and Information*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2** (4): p. 803-8.
47. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. *Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study*. Am J Med, 1983. **74** (2): p. 243-8.
48. Nash K, Hafeez A, Hou S. *Hospital-Acquired Renal Insufficiency*. Am J Kidney Dis, 2002. **39** (5): p. 930-6.
49. 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** (4): p. 1143-50.
50. 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** (4): p. 1135-42.
51. Himmelfarb J, Ikizler T. *Acute kidney Injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology*. Kidney Int, 2007. **71** (10): p. 971-6.

52. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky P, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. *Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury* N Engl J Med, 2008. **359** (1): p. 7-20.
53. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S., *Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. **361** (17): p. 1627-38.
54. Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y, Hishida A; Shizuoka Kidney Disease Study Group. *Incidence and Clinical Outcomes of Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy In Japan.* Ther Apher Dial, 2010. **14** (6): p. 541-6.
55. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, 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): p. 1613-21.
56. Uchino S, Kellum J., Bellomo R, Doig G, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney, Tolwani A, Ronco C, *Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A multinational, Multicenter Study.* JAMA, 2005. **294** (7): p. 813-8.
57. 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** (7): p. 915-21.

58. Srisawat N, Kellum J. *Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome*. *Curr Opin Crit Care*, 2011. **17** (6): p. 548-55.
59. 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** (3): p. R73.
60. 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** (3): p. 418-25.
61. Oduyayo A, Adhikari NK, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, Klein D, Lapinsky S, Litwin S, Meret A, Moineddin R, Richardson B, Richardson R, Zaltzman A, Hladunewich M, Wald R. *Epidemiology of acute kidney injury in Canadian critical care units: a prospective cohort study*. *Can J Anaesth*, 2012. Jul 28. [Epub ahead of print].
62. Goldberg R, Dennen P. *Long-Term Outcomes of Acute Kidney Injury*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008. **15** (3): p. 297-307.
63. Murugan R, Kellum J. *Acute kidney injury: what's the prognosis?* *Nat Rev Nephrol*, 2011 **7** (4): p. 209-17.
64. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE. *The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death*. *Arch Intern Med*, 2011. **171** (3): p. 226-33.

65. Liaño F, Felipe C, Tenorio MT, Rivera M, Abraira V, Sáez-de-Urturi JM, Ocaña J, Fuentes C, Severiano S. *Long-term outcome of acute tubular necrosis: A contribution to its natural history.* *Kidney Int*, 2007. **71** (7): p. 679–686.
66. Lafrance JP, Miller DR. *Acute kidney injury associates with increased long-term mortality.* *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21** (2): p. 345-52.
67. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Harel Z, Hladunewich MA, Luo J, Mamdani M, Perl J, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. *Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury.* *Am J Med*, 2012. **125** (6): p. 585-93.
68. Schiffl H, Lang S, Fischer R. *Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study.* *Clin Kidney J*, 2012. **5** (4): p. 297-302.
69. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. *Acute kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly.* *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20** (1): p. 223-8.
70. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Hsu CY. *Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease.* *Kidney Int*, 2009 **76** (8): p. 893-9.
71. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. *Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury.* *Kidney Int*, 2012. **81** (5): p. 477-85.
72. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. *Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury.* *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2008. **3** (3): p. 844-61.

73. Chawla LS, Kimmel P. *Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome*. *Kidney Int*, 2012 Jun 6. doi: 10.1038/ki.2012.208. [Epub ahead of print].
74. Basile C. *The long-term prognosis of acute kidney injury: acute renal failure as a cause of chronic kidney disease*. *J Nephrol*, 2008. **21** (5): p. 657-62.
75. Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, Dong J, Tonelli M, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. *Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD*. *Am J Kidney Dis*, 2011. **58** (2): p.206-13.
76. Wu VC, Huang T, Lai CF, Shiao CC, Lin YF, Chu TS, Wu PC, Chao CT, Wang JY, Kao TW, Young GH, Tsai PR, Tsai HB, Wang CL, Wu MS, Chiang WC, Tsai IJ, Hu FC, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Ko WJ, Wu KD. *Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality*. *Kidney Int*, 2011. **80** (11): p. 1222-30.
77. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. *Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study*. *Lancet*, 2010. **376** (9758): p. 2096-103.
78. Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. *Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury*. *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21** (10): p. 1757-64.
79. Endre ZH. *Acute kidney injury: definitions and new paradigms*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008 **15** (3): p. 213-21.
80. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. *Biomarkers of kidney injury*. *Biomarkers.*, 2011. **16**(Suppl 1): p. S22-30.

81. Druml W. *Long term prognosis of patients with acute renal failure: Is intensive care worth it?* Intensive Care Med, 2005. **31** (9): p. 1145-17.
82. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença R, Machado J, Rocha E, *RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy.* Intensive Care Med, 2007. **33** (4): p. 597-605.
83. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V. *Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy.* Intensive Care Med, 2005. **31** (9): p. 1222-8.
84. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. *Long-Term Outcomes in Acute Renal Failure Patients Treated With Continuous Renal Replacement Therapies.* Am J Kidney Dis, 2002. **40** (2): p. 275-9.
85. Silvester W, Bellomo R, Cole L. *Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia.* Crit Care Med, 2001. **29** (10): p. 1910-15.
86. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, MacLeod AM. *A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes.* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22** (9): p. 2513-9.
87. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. *Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy.* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24** (7): p. 2186-9.
88. Hostetter T. *Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease.* N Engl J Med., 2004. **351** (13): p. 1344-6.

89. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. *Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies.* J Am Soc Nephrol, 2004. **15** (5): p. 1307-15.

4. OBJETIVOS

4.1. Principal: Avaliar a sobrevida após a alta de pacientes críticos submetidos a TRS por IRA estágio 3 e analisar os fatores prognósticos associados a mortalidade.

4.2. Secundário: Avaliar a necessidade de TRS após a alta de pacientes críticos submetidos a diálise por IRA estágio 3 e determinar os fatores prognósticos associados à permanência em diálise.

5. ARTIGO EM INGLÊS:

Late Survival and Renal Recovery in Critically Ill Patients Submitted to Dialysis

Authors:

Antônio Balbinotto, Elvino José Guardão de Barros, Jordana Guimarães, Renata Heck, Cássia Morsch, Fernando Saldanha Thomé.

Post-Graduate Program in Medical Sciences: Nephrology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Divisions of Nephrology and Critical Care, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos, 2350 – CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

e-mail: abalbinotto@gmail.com

Tel: 055 51 3359 8295

Fax: 055 51 3359 8121

Abstract:

Purpose: Determine late (after discharge) survival and recovery of renal function (withdrawal from dialysis) in survivors of critical illness who were submitted to RRT for severe AKI, and to analyze prognostic factors involved.

Methods. A prospective cohort of critically ill patients with severe AKI was followed after hospital discharge to analyze prognostic factors associated with mortality and dialysis dependence.

Results. After excluding renal transplant and chronic dialysis patients, 408 AKI patients submitted to RRT in the intensive care unit (ICU) were included, 99 (24.3%) of them with previous chronic kidney disease (pCKD), defined as basal serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL. Case fatality rate was 69% in the ICU and 74% in hospital, and 107 patients were discharged. After a mean follow-up of 287 ± 192 days, 80 patients (77%) were alive, 69 of them free of dialysis. Variables associated with mortality were: pCKD ($p=0.007$), age ($p=0.003$), and sepsis in the ICU ($p=0.003$). Variables independently associated with permanence in dialysis were pCKD ($p=0.029$) and age ($p=0.023$). Surviving AKI patients without pCKD have a low probability of permanence in dialysis (<1%).

Conclusions. Severe AKI injury patients requiring RRT who survive through hospital discharge have significant post-hospital mortality, associated with pCKD, sepsis-associated AKI and age. We suggest that survivors of critical illness and severe AKI should be followed closely after hospital discharge, providing multidisciplinary support.

Keywords. Late survival, acute kidney injury, renal replacement therapy, chronic kidney disease.

Introduction:

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of critical illness. It is frequently part of a multiple-organ dysfunction syndrome, affecting more than 30% of critically ill patients admitted to ICU. The incidence of AKI is increasing in recent years, probably due to an older and sicker ICU population. These patients have high mortality despite RRT, their mainstay supportive treatment. Most studies of critically ill patients have focused on short-term outcomes associated with ICU or hospital stay. However some recent studies have focused on long-term prognosis, studying survivors prognosis or describing long-term mortality and degree of renal recovery [1,2]. These patients might have high late mortality, develop chronic kidney disease (CKD), progress to end-stage renal disease (ESRD) or may remain dependent on dialysis [3-5]. Recovery of renal function after an episode of severe AKI has been considered an important outcome measure [6]. Furthermore, AKI has been considered an important event in CKD patients, leading to end-stage renal disease, and an estimated incidence of ESRD in AKI survivors is of 4.9 per 100,000 in the US [7]. This significantly impacts quality of life, survival, and health care costs long after these patients have recovered from their critical illness and been discharged from the hospital.

The objectives of this study are to determine late (after discharge) survival and recovery of renal function (withdrawal from dialysis) in survivors of critical illness who were submitted to RRT for severe AKI, and to analyze prognostic factors involved.

Subjects and methods:*Study design*

This is a prospective observational cohort study. Between June 2006 and May 2008, all consecutive critically ill patients with severe AKI requiring RRT at the general ICU of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary university hospital in southern Brazil, were included and formed the study population. Patients were eligible for enrollment if they were critically ill adults (18 years or older) who had severe AKI, that is, AKI stage 3 requiring RRT for any reason. Patients with ESRD already receiving or about to receive chronic RRT or with a kidney transplant were

excluded. Follow-up data from all surviving patients were collected transversally after discharge. The hospital ethics committee approved the study protocol. Because of the anonymous and noninterventional study design, the committee waived the need for informed consent.

Renal Replacement Therapy

AKI patients underwent RRT for one or more of the following indications: uremic signs or symptoms and/or elevated nitrogen wastes, volume inadequately controlled by diuretics, hyperkalemia refractory to conservative measures, need for hyperalimentation in presence of oliguria. RRT consisted of intermittent hemodialysis (IHD) or continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD), transitioning from one modality to the other according to their hemodynamic status. All patients using vasopressors were considered hemodynamically unstable and allocated to CVVHD. IHD was prescribed for hemodynamically stable patients, except those patients with intracranial hypertension, lithium intoxication, or who required anticoagulation with trisodium citrate because of impossibility to maintain the treatment either with heparin or saline flushes. CVVHD was performed using a Diapact® machine (B.Braun, Germany) with low flux polysulfone dialysers (Fresenius F6, F8 or B.Braun LOPS 10). We used a simplified regional anticoagulation with 2% trisodium citrate with customized dialysis solution [8] for patients with contraindications to unfractionated heparin. IHD was performed using a Fresenius 4008S machine (Fresenius, Germany) with bicarbonate dialysis solution and low flux polysulfone dialysers (Fresenius F6, F8 or B.Braun LOPS 10). Unfractionated heparin was the choice for anticoagulation, although saline flushes were frequently used when there was contraindication to heparin in IHD. We used Schortgen et al recommendations [9] to maintain hemodynamic tolerance for IHD in critically ill patients. Depending on catabolic rate and fluid states, IHD was performed daily or on alternate days, for 4-12 hours and flow rates were set at Q_b of 200-300 ml/min and Q_d of 300-500 ml/min. Vascular access was provided using a dual lumen catheter inserted 30 cm into the femoral vein (Joline®, Germany) or 16 cm into the right jugular vein or 20 cm into the left jugular or subclavian veins (Arrow®, USA). RRT was provided until recovery of kidney function or death.

Clinical data

The following variables were recorded during the hospital stay: age, gender, race, primary diagnosis, co-morbidities (diabetes mellitus, cardiac, hepatic and pulmonary disease, malignancy, HIV infection, primary renal disease, acute pancreatitis, prior chemotherapy), setting of AKI (clinical or surgical), severity of illness (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - APACHE II), presence of septic shock, need for mechanical ventilation, use of vasopressors, pre-morbid serum creatinine level and other biochemical parameters. Previous chronic kidney disease (pCKD) was defined as basal serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL. Also, mode of dialysis (IHD, CVVHD or both), numbers of dialysis sessions, and number of days in dialysis, length of ICU and hospital stay were recorded. The population was characterized and analyzed until discharge or death. Survivors were further followed-up after discharge either by outpatient appointments or by phone interview. Two study physicians reviewed all data in order to ensure its consistency.

Outcomes parameters

The primary outcomes of the study for hospital survivors were mortality and permanence in dialysis after discharge. Failure to recover renal function after discharge was defined as dialysis-dependence.

Statistical analysis

All statistic analysis was performed using SPSS software version 14.0. Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation. Categorical variables were expressed as absolute values and proportions. Comparisons were made using either Student's *t*-test or chi-square tests when appropriate. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and differences between curves were analyzed with the log-rank test. Cox model multivariable analysis was conducted to investigate risk factors for mortality in the ICU, in the hospital and after discharge. Logistic regression was conducted to investigate risk factors associated with permanence on dialysis, using recovery of renal function as dependent variable. The models included in multivariable analysis only those factors that were found to be significantly predictive ($P < 0.05$) in preceding univariate analysis. The adequacy of the model was tested using

the analysis of the residuals. Results are reported as relative risk (RR) with 95% confidence intervals.

Results:

During the study period, 490 patients received RRT at least once in the ICU. After excluding renal transplant and chronic dialysis patients, 408 patients were included in the study with severe AKI, 99 (24.3%) of them with previous basal serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (pCKD).

Demographic characteristics and clinical data are described in table 1. Most patients (85%) required CVVHD, mainly due to hemodynamic instability, IHD was performed exclusively in 61 patients, and 146 patients required both therapies. Less critical patients with AKI were dialyzed in other wards in HCPA. Most patients were severely ill, presenting septic shock and multiple organ failure, necessitating mechanical ventilation and vasopressors. Mean APACHE II score was considerably higher than the score of the overall ICU population (27.3 ± 8.8 vs. 21 ± 9). Mean ICU and hospital length of stay were 14.6 ± 20.3 and 20.9 ± 25.9 days, respectively.

Case fatality rate was 69% in the ICU and 74% in the hospital. Univariate analysis showed that variables associated with ICU and hospital death were mechanical ventilation, use of vasopressors, age, APACHE II, liver failure, continuous hemodialysis, number of days in ICU and in hospital. Survival analysis with multivariate Cox model showed that liver disease (Hazard Ratio (HR) 1.93, $p=0.001$), age (HR 1.01, $p=0.005$), APACHE II (HR 1.02, $p=0.007$) and use of vasopressors (HR 3.13, $p<0.001$) were associated with mortality. Analysis of hospital mortality showed similar results.

Fig. 1 shows outcomes of all patients, number of patients that recovered enough renal function to be withdrawn from dialysis and number of patients that died in the ICU, during the hospitalization or after discharge.

One hundred and seven patients were able to leave the hospital. We obtained information from 104 of these patients, with a mean follow-up of 287 ± 192 days. Eighty patients (77%) were alive, and 11 of them on dialysis at the last observation. Fig. 2 shows outcome of hospital survivors with and without pCKD.

Variables associated with recovery of enough renal function to leave dialysis were no previous CKD, use of vasopressors, race, age, number of dialysis, intermittent hemodialysis, number of days in ICU and in hospital. We analyzed withdrawal from dialysis as a dependent variable, censoring dying patients, in a logistic regression multivariate analysis. Variables presenting an odds ratio (OR) significantly lower than one were, therefore, independently associated with permanence in dialysis: basal serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (pCKD) (OR 0.51, $p=0.029$) and age (OR 0.99, $p=0.023$).

Actuarial survival after discharge was 80% in one year. Multivariate Cox model analyzing survival after discharge showed that variables associated with mortality were: pCKD ($p=0.007$), age ($p=0.003$), and sepsis in the ICU ($p=0.003$) (Table 2). APACHE II score, number of intermittent or continuous dialysis sessions, length of stay in ICU or in the hospital were not associated with death after discharge. Kaplan-Meier plots of survival after discharge according to the presence of sepsis or of pCKD are shown in fig. 3 and 4.

Discussion:

Our study brings information from an observational study that corroborates current knowledge about critically ill patients with severe AKI, stage 3, that needed RRT, and provides hypotheses about prognosis after discharge of hospital survivors. Development of AKI is an independent factor of increased mortality, as many studies have indicated [3,4,5,7,10]. In our study, for every 4 patients treated with RRT in the ICU for severe AKI, only one survived. In comparison, overall mortality in our ICU is 23%.

Three points arise as principal results of the study. First, this high-mortality cohort (74%) carries over a high mortality risk after hospital discharge (20% mortality in one year). This phenomenon is not surprising and is found in other ICU prospective studies, such as the PROWESS study [11], in which septic patients had 14.2% mortality one year after discharge. Ahlström et al [12] studied 703 patients with severe AKI and found 41% mortality after 28 days, 57% at one year and 70% at five years. Mortality was related to age, SOFA score and use of CRRT. Morgera et al [13], in a retrospective analysis of 979 patients with AKI treated with CRRT, observed a 23% mortality 6

months after discharge. Survivors had a probability of 89% of surviving the following 6 months. After 5 years, the survival probability was 50%. Older patients and those with more than one co-morbidity had lower survival after discharge. Bagshaw et al [1] studied 240 patients with severe AKI and found a mortality at 28 days, 90 days, and 1 year after discharge of 51%, 60% and 64% respectively. Factors identified with one-year mortality were the co-morbidities index, hepatic disease, APACHE II score, septic shock and need of RRT. Williams et al [14] concluded that after an ICU admission the risk of death in hospital survivors is higher in the following 12 months after discharge, stabilizing thereafter, but still higher than the general population for a follow-up period of 14 years. Coca et al [2], in a systematic review, showed that patients who survive AKI have a greater rate of long-term mortality and other adverse outcomes than patients who survive hospitalization without AKI. This association was consistent in every clinical setting, and seemed to be present even in patients with more reversible AKI. Therefore, a changing focus of research has been the quest for long term results, beyond the ICU or hospital survival. Our results agree with these studies, suggesting that patients have an increased risk of death, for a period longer than the hospital stay. The factors associated with ICU/hospital mortality are different from those factors associated with after-discharge mortality in hospital survivors, as suggested by Hartl et al [15]. Short term mortality is associated with acute determinants such as prognostic scores, and long term mortality is determined by other factors.

Survival of the patients after hospital discharge was related to age, presence of sepsis in the ICU and pCKD. As mentioned, these factors, having occurred in surviving patients, may have provoked additional risk. Age as a factor may be related to co-morbidities and functional capacity. The presence of pCKD by itself increases mortality, as several epidemiologic studies have shown [16, 17]. We repeated the multivariate analysis of after-discharge survival, including “persistence in dialysis after discharge” as an independent variable. We found this variable to be significantly associated with mortality along with age and presence of sepsis in the ICU. This suggests that pCKD is related to after-discharge mortality in part because of dialysis morbidity. Patients surviving a severe septic episode could have important physiological imbalances that would compromise immunological, functional and organic responses long after the critical illness period [18]. Other long-term studies have found different

prognostic factors for AKI survivors. Liño et al [19] in a classic study on late survival of AKI found age, gender, and co-morbidities to be related to late mortality. One difference worth mentioning is the length of follow-up. It is conceivable that prognostic factors are different in the period of critical illness in the hospital than in the period a few months after discharge, so it is also reasonable to think that they would be different in the first year after discharge as compared to several years after.

Second, a proportion of this cohort (14% of 80 survivors) became dependent on dialysis, mainly older patients with pCKD. As in others studies, the probability of dependence on dialysis in patients without pCKD was less than 1% (3 from 309 initial patients without pCKD). Schiffel et al [20] followed 425 patients without pCKD for five years, and only one (0.22%) developed end-stage renal disease necessitating RRT. In our cohort, 24% of the patients had a baseline serum creatinine equal or above 1.5 mg/dL, and they were more likely to remain on dialysis. In fact, renal dysfunction seems to be an important predictor of renal function decline in several clinical conditions. Ishani et al [21] studied 233,803 patients surviving hospitalization in 2000, using data from Medicare and the United States Renal Data System. Patients had no prior history of ESRD or AKI, and were 67 years old or older. The likelihood of initiating ESRD treatment within 2 years of the hospitalizations was 14.29% for patients with AKI and CKD, 3.68% for “pure” AKI, 2.54% for those with CKD only and 0.25% for those with neither AKI nor CKD. Prescott et al [22], in a population based study, analyzed 809 patients initiating RRT in Scotland, presenting with “pure” AKI and acute or chronic renal failure. After 3 months, 13% of AKI patients still needed RRT, compared to 53% of patients with AKI and CKD. Silvester et al [6] analyzed 299 patients with severe AKI necessitating RRT, in which 34% of patients had previous CKD. Of the survivors, 15.7% still needed RRT at hospital discharge, 80% of them from the group with previous CKD. Triverio et al [23], in a recent publication, conclude that after an episode of AKI necessitating a CRRT, rapid progression to ESRD is commonly observed in patients with pre-existing chronic renal impairment. Survivor patients dependent of dialysis were older, maybe reflecting difficulties of aged kidneys to regain function. Taken together, these studies agree with our results and suggest that the combination of CKD and severe ischemic or nephrotoxic insult to the kidneys causing AKI contribute to the irreversible loss of renal function.

And last, it is important to emphasize the association of pCKD and persistence of dialysis, and consequently late mortality. CKD worsens prognosis in several acute conditions, such as weaning from mechanical ventilation [24], acute coronary events [25], carotid endarterectomy [26] and cardiac surgery in octogenarians [27]. Much of this burden of morbidity and mortality arises from the relationship between chronic renal disease and cardiovascular disease, mainly atherosclerosis and uremic cardiomyopathy. In fact, patients with CKD are more likely to die from cardiac and vascular complications than to progress to ESRD [28-30]. On the other hand, the association of CKD with other co-morbidities could also explain the high prevalence of CKD in our population, as well as the late mortality observed.

Our study does have some weaknesses. It is a single center experience in a very busy ICU, part of a university hospital which is reference for several specific conditions and procedures, including bone marrow, liver and heart transplants, oncology, advanced heart conditions, and HIV. As mentioned, these were high risk patients, and these results may not be generalizable to other hospitals. Nonetheless, our mortality indices after discharge were close to those of similar populations.

Our definition of pCKD is imprecise, since many patients with serum creatinine below 1.5 mg/dL also had CKD. This has been a problem in most studies, with arbitrary cut-offs defining CKD or even AKI. Liu et al [31] recently discussed these methodological challenges in studying the long-term outcomes of AKI. We certainly selected, in using this definition, patients with more advanced stages of previous CKD (probably stages 3 and 4). It is uncertain how the inclusion of less severe degrees of renal disease would impact our results. We excluded patients already in dialysis or those with advanced CKD in whom the ICU admission was related to initiation of chronic dialysis. So the patients that remained on dialysis were not expected *a priori* to reach end-stage renal disease before their ICU admission. We included only patients with indication for RRT, which reduces the external validity of our results, but brings more homogeneity to the patients.

In summary, we followed 408 ICU patients with severe AKI. The ICU and hospital case-fatality rate were 69% and 74% respectively, and were associated with severity prognostic factors, such as APACHE II score, use of vasopressors, liver failure and age. Those patients who survived through hospital discharge had significant one

year mortality (20%), associated with pCKD (and dependence on dialysis), sepsis in the ICU and age. Eleven of the 80 survivors still needed dialysis ten months after discharge, but only 3 (0.97%) of 309 AKI patients without pCKD. Permanence in dialysis was associated with age and pCKD.

We suggest that survivors of critical illness and severe AKI should be followed closely after hospital discharge, providing multidisciplinary support for renal disease as well as other co-morbidities. This suggestion may be more relevant for older patients with pCKD, who are at greater risk for complications and death.

Conflict of interest statement. None declared.

References:

1. Bagshaw S, Laupland K, Doig C, Mortis G et al (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* **9**: R700-709.
2. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR (2009) Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **53**:961-673.
3. Ricci Z, Cruz D, Ronco C (2008) The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* **72**: 538-546.
4. Hoste E, Lameire N, Vanholder R, Benoit D, Decruyenaere J, Colardyn F (2003) Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol* **14**:1022-1030.
5. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al (2008) German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 904-909.
6. Silvester W, Bellomo R, Cole L (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* **29**: 1910-1915.

7. Druml W (2005) Long term prognosis of patients with acute renal failure: Is intensive care worth it? *Intensive Care Med* **31**:1145-1147.
8. Tolwani AJ, Campbell R, Schenk MB, Allon M, Warnock DG (2001) Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* **60**: p. 370-374.
9. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al (2000) Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* **162**: 197-202.
10. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença R, Machado J et al (2007) RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* **33**: 597-605.
11. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **344**: 699-709.
12. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V (2005) Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* **31**: 1222-1228.
13. Morgera S, Kraft A, Siebert G, Luft F, Neumayer H (2002) Long-Term Outcomes in Acute Renal Failure Patients Treated With Continuous Renal Replacement Therapies. *Am J Kidney Dis* **40**: 275-279.
14. Williams T, Dobb G, Finn J et al (2008) Determinants of long-term survival after intensive care. *Crit Care Med* **36**:1523-1530.
15. Hartl WH, Wolf H., Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW (2007) Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care* **11**: R55.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C (2004) Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* **351**:1296-305.
17. Astor BC, Haller SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J (2008). Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am. J. Epidemiol* **167**:1226-1234.
18. Edward A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* **35**(10): 2408-16.

19. Liaño F, Felipe C, Tenorio MT et al (2007) Long-term outcome of acute tubular necrosis: A contribution to its natural history. *Kidney Int* **71**:679–686.
20. Schifffl H, Fisher R (2008) Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 2235-2241.
21. Ishani A, Xue J, Himmelfarb J, Eggers P et al (2009) Acute kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *J Am Soc Nephrol* **20**: 223-228.
22. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, MacLeod AM (2007) A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* **22**: 2513-2519.
23. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P (2009) Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* **24**: 2186-2189.
24. Pierson DJ (2006) Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care* **51**: 413-22.
25. Ekundayo OJ, Muchimba M, Aban IB, Ritchie C, Campbell RC, Ahmed A (2009) Multimorbidity due to diabetes mellitus and chronic kidney disease and outcomes in chronic heart failure. *Am J Cardiol* **103**: 88-92.
26. Sidawy AN, Aidinian G, Johnson ON 3rd, White PW, DeZee KJ, Henderson WG (2008) Effect of chronic renal insufficiency on outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* **48**: 1423-1430.
27. Zingone B, Gatti G, Rauber E et al (2009) Early and late outcomes of cardiac surgery in octogenarians. *Ann Thorac Surg* **87**: 71- 78.
28. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al (2003) Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* **41**: 47-55.
29. Hostetter T (2004) Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **351**:1344-1346.
30. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al (2004) Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* **15**: 1307-1315.

31. Liu KD, Lo L, Hsu CY (2009) Some methodological issues in studying the long-term renal sequelae of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **18**: 241-245.

Table 1. Description of patients

Characteristics	Total population (n=408)	Hospital death (n=301)	Hospital survivors (n=107)	Post-hospital death (n=24)	Final survivors (n=80)
Female sex (%)	180 (44.1)	133 (44.2)	47 (43.9)	13 (52)	33 (41.3)
Age (years)*	58.2 ± 17.2	60.1 ± 17.0#	52.8 ± 16.5	61.3 ± 14.2¶	49.9 ± 16.3
White race (%)	357 (87.5)	269 (89.4)	88 (82.2)	22 (88)	65 (81.3)
AKI medical (%)	281 (64.6)	208 (64.0)	73 (66.4)	16 (66.7)	56 (66.1)
AKI surgical (%)	153 (35.4)	116 (36.0)	37 (33.6)	8 (33.3)	28 (32.9)
Diabetes (%)	73 (17.9)	52 (17.3)	21 (19.6)	5 (20)	16 (20)
Liver failure (%)	41 (10)	37 (12.3) #	4 (3.7)	1 (4)	3 (3.8)
Pneumonia (%)	110 (27)	83 (27.6)	27 (25.2)	6 (24)	21 (26.3)
Previous CKD (%)	99 (24.3)	73 (24.3)	26 (24.3)	11 (44)	15 (18.8)
Serum basal creatinine (mg/dL)*	1.04 ± 0.73	1.00 ± 0.46	1.15 ± 1.17	1.09 ± 0.52	1.16 ± 1.29
APACHE II*	27.3 ± 8.8	27.9 ± 9.0#	25.5 ± 5.9	25.6 ± 5.6	25.3 ± 8.5
Sepsis (%)	331 (81.1)	249 (82.7)	82 (76.6)	23 (92)¶	57 (71.3)
Use of vasopressors (%)	358 (87)	284 (95.0) #	74 (69.2)	21 (84)	53 (66.3)
Mechanical ventilation (%)	381 (93.4)	292 (97.3) #	89 (83.2)	22 (88)	65 (81.3)
Continuous hemodialysis (%)	347 (85)	131 (43.5) #	73 (68.2)	20 (83.3)	62 (77.5)
Intermittent hemodialysis (%)	207 (50.7)	270 (89.7)	80 (74.8)	18 (75)	56 (70)
Number of dialysis* (days or sessions)	6.8 ± 7.1	6.5 ± 6.8	7.7 ± 7.9	6.6 ± 5.6	7.8 ± 8.4
Days in ICU*	14.6 ± 20.3	13.2 ± 21.1#	18.4 ± 17.2	18 ± 19.3	18.4 ± 16.7
Days in hospital*	20.9 ± 25.9	13.4 ± 21.2#	42 ± 26.3	40.6 ± 25.9	41.9 ± 26.7

*Mean ± standard deviation

p<0.05 comparing to hospital survivors

¶ p<0.05 comparing to final survivors

Table 2. Variables associated with mortality after discharge

Variables	HR	Confidence Interval	p
Age	1.04	1.01 – 1.07	0.003
Previous CKD	3.26	1.39 – 7.67	0.007
Sepsis	10.42	2.18 – 49.9	0.003

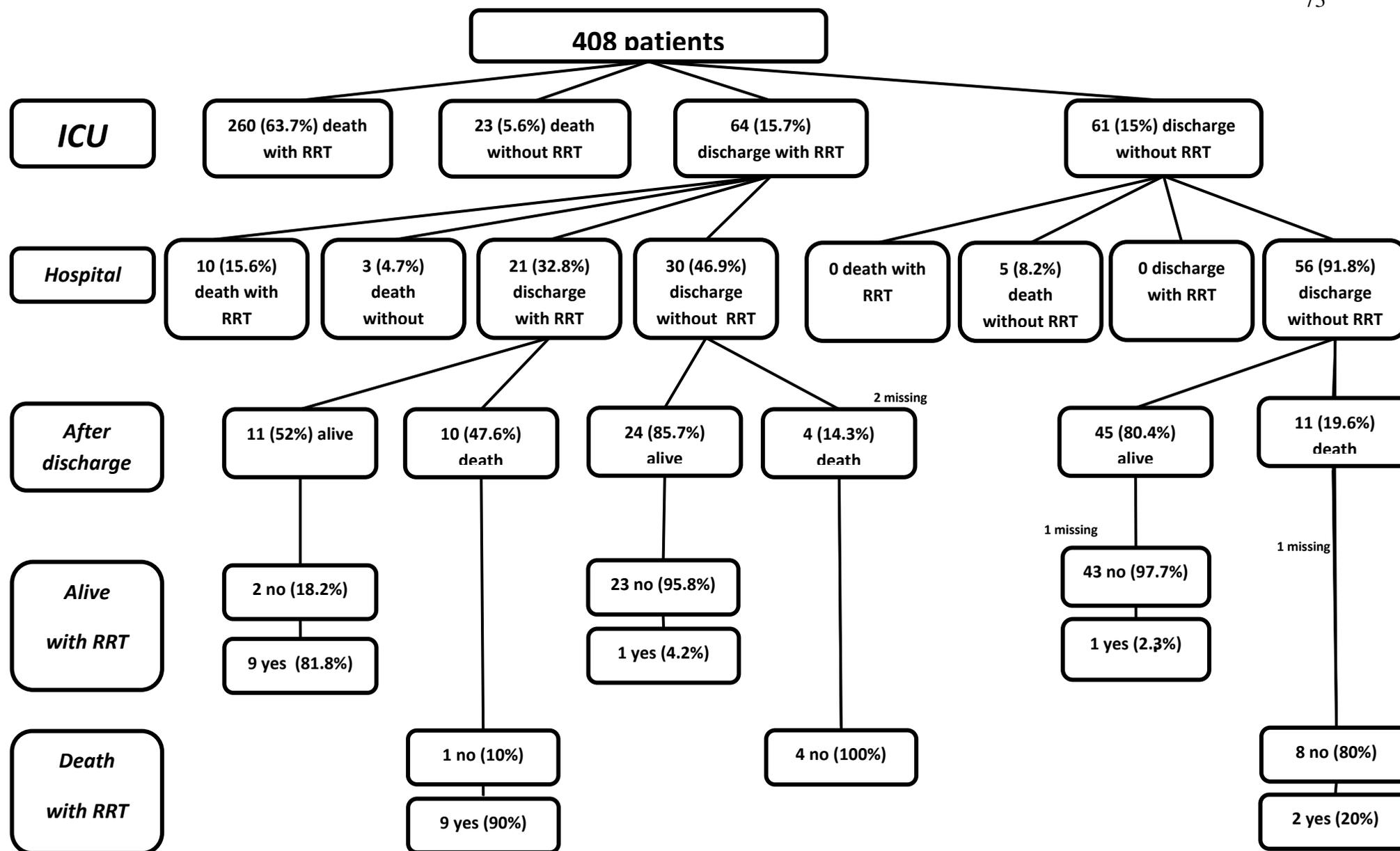


Figura 1 Follow-up of all patients (n=408). ICU=intensive care unit; RRT=renal replacement therapy.

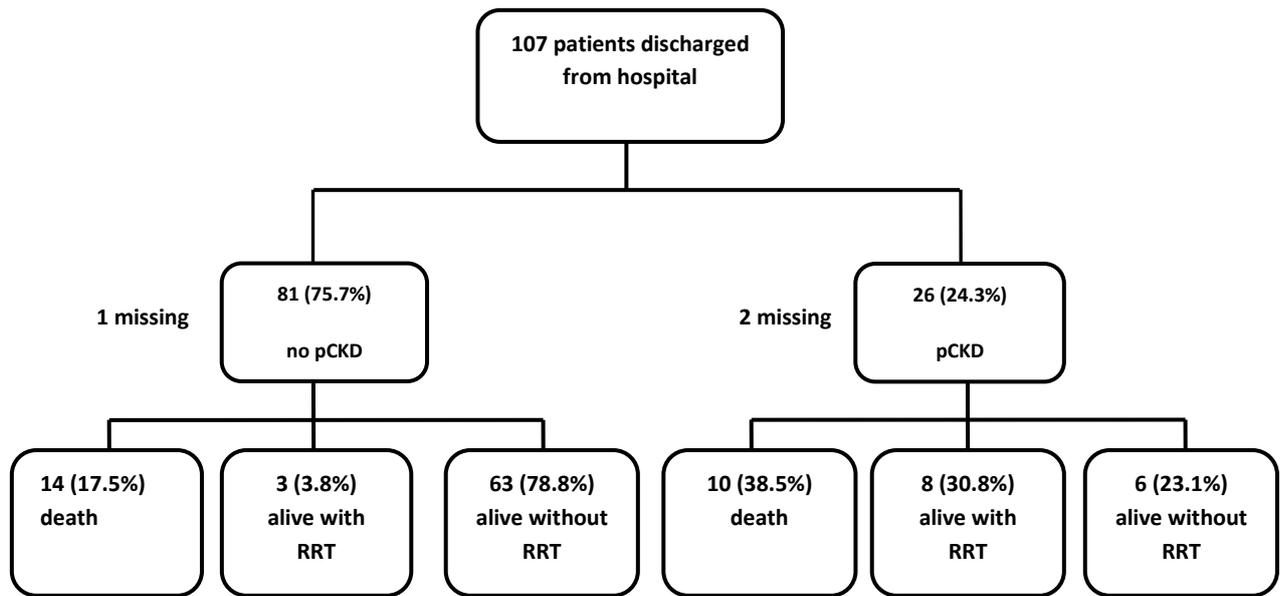


Fig. 2 Follow-up of hospital survivors (n=107) according to the existence of previous chronic kidney disease (pCKD). RRT=renal replacement therapy.

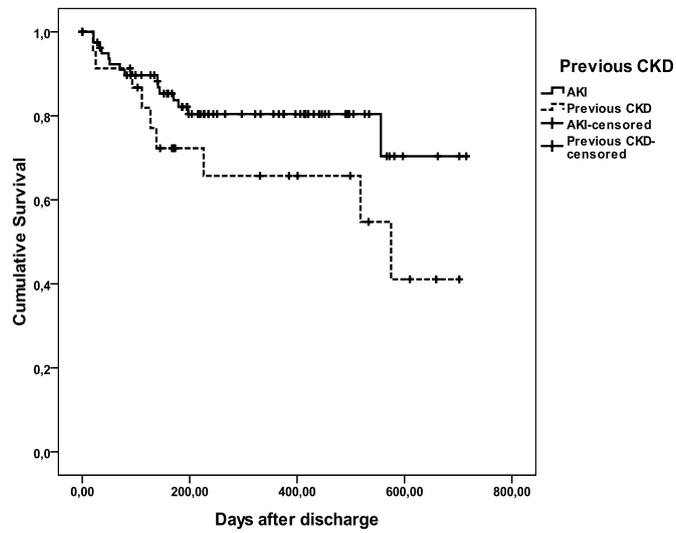


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curve of patients discharged alive with and without previous chronic kidney disease (pCKD) (n=107) Log-rank $p=0.036$. AKI=acute kidney injury without pCKD.

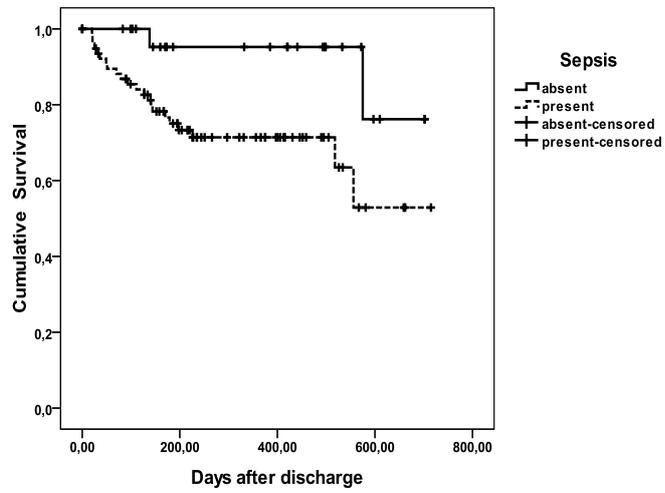


Fig. 4 Kaplan-Meier survival curve of patients discharged alive with and without sepsis in the intensive care unit (n=107). Log-rank p=0.023.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O estudo apresenta os dados de uma coorte de um hospital terciário de pacientes criticamente enfermos que necessitaram de terapia renal substitutiva por IRA severa. O desenvolvimento de IRA é um fator independente para o aumento da mortalidade como muitos estudos tem indicado [3, 4, 81, 82]. Em acordo com a literatura, os dados apresentados mostram uma elevada mortalidade, na UTI de 69% e no hospital de 74%. Em comparação, a mortalidade geral na UTI no período foi de 23%.

Podemos apontar três pontos principais do nosso estudo. O primeiro é que esta coorte de alta mortalidade carrega um alto risco de mortalidade no pós-alta hospitalar (20% mortalidade em 1 ano). Este fenômeno não causa surpresa, pois outros estudos em pacientes criticamente enfermos também apresentam uma alta mortalidade, principalmente quando a IRA esta associada com a presença de sepse [83, 84]. A mortalidade está relacionada a idade e a presença de comorbidades, APACHE II, choque séptico e necessidade de TRS. Em uma recente revisão sistemática, Coca *et al* [2] mostrou que os pacientes que sobrevivem a um episódio de IRA têm uma maior taxa de mortalidade a longo prazo e outros resultados adversos quando comparados com pacientes sem IRA. Esta associação foi consistente em várias apresentações clínicas e parece estar presente mesmo nas situações mais reversíveis de IRA. Os nossos resultados estão de acordo com os achados na literatura que sugerem que esses pacientes têm um risco aumentado de morte após a alta hospitalar. A sobrevida no pós-alta foi relacionada a idade, a presença de sepse na UTI e a presença de DRC.

Segundo, uma porção da coorte (14% dos 80 sobreviventes) tornou-se dependente de diálise, principalmente os idosos com DRCp. Como em outros estudos, a

probabilidade de dependência de TRS nos pacientes sem DRCp foi menor que 1%. Em nossa coorte, 24% dos pacientes apresentavam uma Crs basal $\geq 1,5$ mg/dL e estes pacientes tinham uma maior probabilidade de permanecer em TRS. A disfunção renal prévia foi avaliada em vários estudos [69, 85-87], ficando definida como um importante fator preditor para o declínio da função renal em várias situações clínicas. Avaliados em conjunto, esses trabalhos têm resultados semelhantes aos nossos achados e sugerem que a combinação de DRCp e um insulto isquêmico ou nefrotóxico severo ao rim contribuem para uma perda progressiva e por vezes irreversível da função renal.

E, por fim, é importante enfatizar a associação entre DRCp e persistência em TRS com a consequente mortalidade tardia. A DRC piora o prognóstico de muitas condições clínicas, desmame da ventilação mecânica, síndromes coronárias agudas e cirurgias cardíacas. Essa elevada mortalidade origina-se da relação entre a DRC e a doença cardiovascular. De fato, os pacientes com DRC são mais suscetíveis a eventos cardiovasculares, correlacionando-se com aumento da mortalidade, do que a DRC progredir e vir a necessitar de TRS [88, 89].

Devido à gravidade destes pacientes e pelo risco de perda de função renal com necessidade de TRS, nós sugerimos que os pacientes criticamente enfermos que sobrevivem a um episódio de IRA severa devam ter um seguimento estruturado com uma equipe multidisciplinar para continuamente monitorar a função renal após a alta hospitalar. Esta sugestão pode ser mais relevante para os pacientes idosos com DRCp que são de grande risco para complicações e morte.