

# A não recuperação da função renal é um forte fator de risco independente associado à mortalidade em pacientes com LRA

Non-recovery of renal function is a strong independent risk factor associated with mortality in AKI patients

## Autores

Reginaldo Passoni dos Santos<sup>1</sup> 

Ariana Rodrigues da Silva  
Carvalho<sup>1,2</sup> 

Luis Alberto Batista Peres<sup>1,3</sup> 

Vinicius Daher Alvares Delfino<sup>4</sup> 

Cintia Magalhães Carvalho Grion<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Cascavel, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Colegiado de Enfermagem, Cascavel, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia, Cascavel, PR, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Medicina Interna, Seção de Nefrologia, Londrina, PR, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Medicina, Disciplina de Medicina Intensiva, Londrina, PR, Brasil.

Data de submissão: 02/10/2019.

Data de aprovação: 05/06/2020.

## Correspondência para:

Reginaldo Passoni dos Santos.  
E-mail: regi-pas@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0187>

## RESUMO

**Introdução:** A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação recorrente na unidade de terapia intensiva (UTI), e está associada a desfechos desfavoráveis. **Objetivo:** Investigar fatores associados à mortalidade em pacientes com LRA, criticamente enfermos em uma UTI do Sul do Brasil. **Métodos:** O estudo foi retrospectivo observacional, envolvendo pacientes com LRA internados na UTI entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016, com pelo menos 18 anos de idade na admissão e que permaneceram na UTI por pelo menos 48 horas. Comparações entre características selecionadas de grupos sobreviventes e não sobreviventes foram feitas usando análise univariada; regressão logística multivariada foi aplicada para determinar fatores associados à mortalidade dos pacientes. **Resultados:** Dos 838 pacientes elegíveis, 613 participaram do estudo. Os homens representaram a maioria (61,2%) dos pacientes, a idade média foi de 53 anos e a taxa de mortalidade global foi de 39,6% (n = 243). Não recuperação da função renal após LRA (OR = 92,7 [38,43 - 223,62]; p <0,001), diagnóstico de LRA associado à cirurgia (OR = 16,22 [3,49 - 75,38]; p <0,001) e uso de drogas vasoativas durante a internação na UTI (OR = 11,49 [2,46 - 53,70]; p <0,002) foram os principais fatores independentemente associados à mortalidade dos pacientes. **Conclusão:** A taxa de mortalidade observada neste estudo foi semelhante à verificada em outros centros. A não recuperação da função renal foi a variável mais fortemente associada à mortalidade dos pacientes, sugerindo que a prevenção de fatores que agravam ou mantêm o episódio de LRA deve ser ativamente buscada e incentivada, possivelmente constituindo uma estratégia importante para reduzir a mortalidade em pacientes com LRA.

**Descritores:** Lesão Renal Aguda; Mortalidade; Fatores de Risco; Epidemiologia; Unidades de Terapia Intensiva

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) is a recurrent complication in the intensive care unit (ICU) and is associated with negative outcomes. **Objective:** To investigate factors associated with mortality in critically ill AKI patients in a South Brazilian ICU. **Methods:** The study was observational retrospective involving AKI patients admitted to the ICU between January 2011 and December 2016 of at least 18 years old upon admission and who remained in the ICU at least 48 hours. Comparisons between selected characteristics of survivor and non-survivor groups were done using univariate analysis; multivariate logistic regression was applied to determine factors associated with patient mortality. **Results:** Of 838 eligible patients, 613 participated in the study. Men represented the majority (61.2%) of the patients, the median age was 53 years, and the global mortality rate was 39.6% (n= 243). Non-recovery of renal function after AKI (OR= 92.7 [38.43 - 223.62]; p <0.001), major surgery-associated AKI diagnosis (OR= 16.22 [3.49 - 75.38]; p <0.001), and the use of vasoactive drugs during the ICU stay (OR = 11.49 [2.46 - 53.70]; p <0.002) were the main factors independently associated with patient mortality. **Conclusion:** The mortality rate observed in this study was similar to that verified in other centers. Non-recovery of renal function was the variable most strongly associated with patient mortality, suggesting that the prevention of factors that aggravate or maintain the AKI episode should be actively identified and mitigated, possibly constituting an important strategy to reduce mortality in AKI patients.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Mortality; Risk Factors; Epidemiology; Intensive Care Units



## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica, cuja principal característica definidora está relacionada ao declínio abrupto e sustentado da taxa de filtração glomerular.<sup>1,2</sup> Em associação a essa característica, oligúria, desequilíbrio hidroeletrólítico e instabilidade do pH sanguíneo também estão presentes.<sup>3</sup> Além disso, o complexo distúrbio clínico causado pela LRA resulta na retenção de resíduos nitrogenados e no aumento do volume extracelular.<sup>4</sup>

A LRA é uma complicação recorrente na unidade de terapia intensiva (UTI) e está associada a vários desfechos desfavoráveis, incluindo aumento do tempo de internação hospitalar e na UTI, maior necessidade de cuidados profissionais e maior taxa de mortalidade.<sup>5-7</sup> Muitos aspectos influenciam a variação da taxa de incidência de LRA, com pacientes críticos de países em desenvolvimento apresentando os piores resultados.<sup>6-8</sup> Em um recente estudo multicêntrico internacional, episódios de LRA ocorreram em 44,6% dos pacientes de UTI, enquanto a incidência desses eventos foi de 12,7% na América do Sul.<sup>5</sup>

De acordo com a literatura disponível, no Brasil, a mortalidade de pacientes em estado crítico com LRA varia de 15,3% (no Nordeste)<sup>9</sup> a 53,2% (no Sul).<sup>10</sup> Essa variação na mortalidade pode ser entendida no contexto das dimensões continentais do Brasil e a grande diversidade na alocação de recursos (econômico-financeiros, humanos, etc.) para a assistência à saúde entre as diferentes regiões brasileiras. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar fatores associados à mortalidade em pacientes com LRA criticamente enfermos em uma UTI do Sul do Brasil.

## MÉTODOS

O relatório desse estudo foi elaborado seguindo as diretrizes do Fortalecimento da Comunicação de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).<sup>11</sup>

### DESENHO, LOCAL E PACIENTES

Realizamos um estudo retrospectivo observacional em uma única UTI no Brasil. A unidade fica em um hospital universitário, possui quinze leitos e presta atendimento a pacientes clínicos e cirúrgicos de diversas especialidades médicas. Todos os pacientes admitidos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016 foram incluídos nesta pesquisa, com LRA adquirida na UTI, definida e classificada de acordo com os critérios da Kidney Disease:

Improving Global Outcomes (KDIGO)<sup>1</sup>, que tinham pelo menos 18 anos de idade quando da admissão, e permaneceram na unidade pelo menos 48 horas. Foram excluídos pacientes com LRA adquiridos fora da UTI, com creatinina sérica > 4,0 mg/dL na admissão e com doença renal crônica.

### VARIÁVEIS

A coleta de dados ocorreu entre outubro de 2016 e janeiro de 2018, e incluiu variáveis de características clínico-epidemiológicas (idade; sexo; raça; comorbidades; diagnóstico e condições clínicas na admissão na UTI (UTI-ad), creatinina sérica e oligúria na UTI-ad; débito urinário nas primeiras 24 horas; escores da segunda versão do sistema prognóstico da mortalidade: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II),<sup>12</sup> e duração da internação hospitalar e na UTI).

Além disso, foram coletados dados de ocorrências durante a internação na UTI, incluindo ocorrências gerais (necessidade de ventilação mecânica, contraste intravenoso, transfusão de sangue, cirurgias, infecção e sepse), desequilíbrio bioquímico (hiponatremia - concentração sérica de sódio <135 mEq/L; hipernatremia - concentração sérica de sódio > 145 mEq/L; hipocalemia - concentração sérica de potássio <3,5 mEq/L, hipercalemia - concentração sérica de potássio > 5,5 mEq/L; hipoglicemia - concentração sérica de glicose <70 mg/dL; hiperglicemia - concentração sérica de glicose > 140 mg/dL; acidose metabólica - pH sanguíneo arterial <7,35 e concentração sérica de bicarbonato <22 mEq/L), necessidade de medicamentos (drogas vasoativas, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides, vancomicina, anfotericina B, polimixina B e aminoglicosídeos); e balanço hídrico (dias de oligúria, balanço hídrico positivo e negativo, bem como balanço hídrico acumulado). A oligúria foi definida como débito urinário abaixo de 400 mL/dia. O balanço hídrico foi considerado como a diferença entre ganhos e perdas de fluidos pelo paciente durante 24 horas. Assim, consideramos que pacientes com balanço hídrico positivo (ou sobrecarga hídrica) apresentaram ganhos hídricos superiores às perdas (em 24 horas). O balanço hídrico acumulado foi considerado como resultado do balanço hídrico geral do paciente ao final da internação na UTI.

A disfunção orgânica (hematológica, cardiovascular, hepática, respiratória e múltipla) foi analisada considerando as definições atuais.<sup>13</sup> Além disso, foram coletadas variáveis relacionadas ao momento do diagnóstico da LRA (critérios KDIGO para diagnóstico e estágio, principal etiologia associada e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS)).

Por fim, avaliamos a recuperação da função renal na alta da UTI, classificando a recuperação em três níveis: 1) recuperação completa - ausência de critérios de LRA; 2) recuperação parcial - queda no estágio AKI; 3) não recuperação - manutenção do estágio AKI.<sup>14</sup>

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Determinamos a taxa de mortalidade pelo número de pacientes com LRA que evoluíram para óbito na UTI. Os fatores de risco de mortalidade foram determinados através da análise comparativa entre grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes. As variáveis categóricas estão apresentadas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas, como medianas e intervalo interquartil (IQR 25% - 75%). As comparações entre os grupos foram realizadas aplicando-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, e o teste U de Mann-Whitney, para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente.

As variáveis que na análise bivariada apresentaram valor de  $p < 0,20$  foram selecionadas para o modelo de regressão logística multivariada pelo método *stepwise*. No modelo final, foram excluídas variáveis com fator de inflação de variância superior a dez para evitar problemas de multicolinearidade. O teste de Hosmer-Lemeshow e a área sob a curva característica operacional do receptor foram utilizados para avaliar a discriminação e calibração do modelo final, respectivamente.

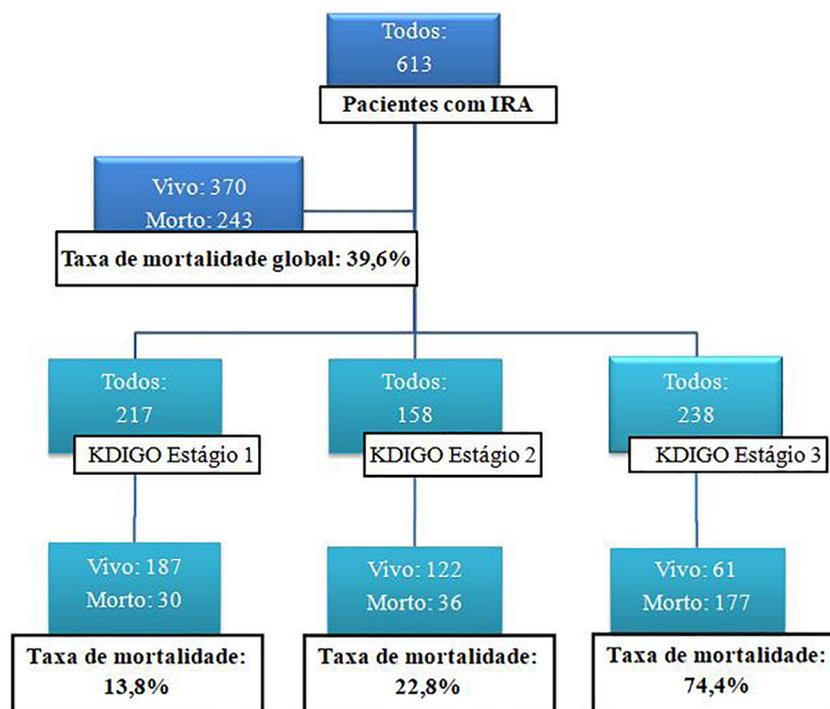
Além disso, construímos uma curva de Kaplan-Meier com teste de log-rank para determinar as taxas de sobrevivência para os diferentes subgrupos de recuperação da função renal pós-LRA na UTI. Consideramos valores de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas na versão XLSTAT 2018.

#### ASPECTOS ÉTICOS

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da instituição dos autores, sob o número de aprovação 1.622.962. Não houve necessidade de consentimento informado. No entanto, declaramos que todos os preceitos éticos locais e internacionais foram respeitados, incluindo os contidos na Declaração de Helsinque.

#### RESULTADOS

Dos 838 pacientes do estudo, excluímos 64 com LRA adquirida antes da UTI-ad, 52 com creatinina sérica  $> 4,0$  mg/dL e 109 com doença renal crônica. Assim, no presente estudo incluímos 613 pacientes com LRA. A idade média foi de 53 (38-67) anos, e os não sobreviventes eram mais velhos. Na análise da taxa de mortalidade, pudemos determinar que a mortalidade global continuava em 39,6% ( $n = 243$ ) e que, entre aqueles com estágio KDIGO 3, a mortalidade foi de 74,4% (fig. 1).



**Figure 1.** Mortalidade global e de acordo com o estágio KDIGO. KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Ao comparar os dados coletados na UTI-ad, não houve diferença entre os grupos para creatinina sérica (sobreviventes: 1,1 [0,7–1,7] mg/dL vs. não sobreviventes: 1,1 [0,8–1,6] mg/dL; valor  $p$  0,547), mas a oligúria à admissão foi mais frequente entre os não sobreviventes ( $n = 25$ ; 10,3% vs. grupo de sobreviventes:  $n = 11$ ; 3,0%; valor de  $p < 0,001$ ). Da mesma forma, o escore APACHE II também foi significativamente maior entre os que evoluíram para óbito (mediana 28 [23–31] pontos vs. grupo sobreviventes: mediana 24 [19–29] pontos; valor  $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Durante a permanência na UTI, a necessidade de ventilação mecânica foi maior entre os não sobreviventes (mediana de 10 [5–20] dias vs. grupo de sobreviventes: mediana de 9 [4–17] dias; valor de  $p < 0,001$ ), bem como a ocorrência de sepse ( $n = 61$ , 16,5% vs. grupo sobrevivente:  $n = 102$ , 40,2%; valor  $p < 0,001$ ) e acidose metabólica ( $n = 252$ , 68,1% vs. grupo sobrevivente:  $n = 217$ , 89,3%; valor  $p < 0,001$ ).

Os não sobreviventes tiveram menos necessidade de AINEs ( $n = 98$ , 40,3% vs. grupo sobrevivente:  $n = 216$ , 58,4%, valor de  $p < 0,001$ ); porém, tiveram alterações mais elevadas do balanço hídrico e maior frequência de disfunção orgânica (Tabela 2).

O grupo não sobrevivente teve o diagnóstico de LRA realizado principalmente pelos critérios KDIGO ( $n = 134$ , 55,2% vs. grupo sobrevivente:  $n = 63$ , 17%; valor  $p < 0,001$ ), mais LRA associada à sepse ( $n = 69$ , 28,4% vs. grupo de sobreviventes:  $n = 59$ , 15,9%; valor de  $p < 0,001$ ), necessidade de TRS ( $n = 47$ , 19,3% vs. grupo de sobreviventes:  $n = 29$ , 7,8%; valor de  $p < 0,001$ ) e maior frequência de não recuperação da função renal ( $n = 221$ , 90,9% vs. grupo sobrevivente:  $n = 54$ , 14,6%; valor  $p < 0,001$ ) (tabela 3).

Os resultados da regressão logística multivariada mostraram que os fatores independentes associados à mortalidade foram a necessidade de drogas vasoativas durante a internação na UTI (odds ratio (OR) = 11,49 [2,46–53,70]; valor de  $p$  0,002), diagnóstico de LRA associado à cirurgia (OR = 16,22 [3,49–75,38];

**TABELA 1.** CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES.

Variáveis	Todos os pacientes (n= 613)	Sobreviventes (n= 370)	Não sobreviventes (n= 243)	p
Idade (anos)	53 (38 – 67)	51 (38 – 66)	57 (41 – 69)	<b>0,044</b>
Sexo (masculino)	375 (61,2%)	239 (64,6%)	136 (56%)	<b>0,039</b>
Raça (Caucasiano)	525 (85,6%)	317 (85,7%)	208 (85,6%)	0,928
Comorbidades				
Hipertensão	250 (40,8%)	154 (41,6%)	96 (39,5%)	0,662
Diabetes	99 (16,2%)	58 (15,7%)	41 (16,9%)	0,778
Câncer	50 (8,2%)	32 (8,6%)	18 (7,4%)	0,690
Diagnóstico à UTI-ad				
Cirúrgico	359 (58,6%)	240 (64,9%)	119 (49%)	<b>&lt; 0,001</b>
Clínico	254 (41,4%)	130 (35,1%)	124 (51%)	
Condições clínicas à UTI-ad				
Ventilação mecânica	542 (88,4%)	315 (85,1%)	227 (93,4%)	<b>0,003</b>
Infecção hospitalar	160 (26,1%)	84 (22,7%)	76 (31,3%)	<b>0,023</b>
Politrauma	160 (26,1%)	101 (27,3%)	59 (24,3)	0,460
Creatinina à UTI-ad (mg/dL)	1,1 (0,8 – 1,7)	1,1 (0,7 – 1,7)	1,1 (0,8 – 1,6)	0,547
Oligúria à UTI-ad	36 (5,9%)	11 (3,0%)	25 (10,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
Débito urinário				
(Primeiras 24 horas, litros)	2,4 (1,5 – 3,4)	2,4 (1,6 – 3,4)	2,3 (1,3 – 3,5)	0,116
APACHE II	26 (21 – 30)	24 (19 – 29)	28 (23 – 31)	<b>&lt;0,001</b>
Duração da internação (dias)				
Hospital	23 (12 – 39)	28 (17 – 43)	15 (9 – 31)	<b>&lt;0,001</b>
UTI	12 (6 – 22)	12 (6 – 21)	12 (5,5 – 24)	0,708

ITU-ad: admissão à unidade de terapia intensiva; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

**TABELA 2.** Ocorrências durante a internação na UTI.

Variáveis	Todos os pacientes (n= 613)	Sobreviventes (n= 370)	Não sobreviventes (n= 243)	P
<b>Ocorrências gerais</b>				
Necessidade de VM (dias)	9 (4 – 17)	8 (2 – 14)	10 (5 – 20)	<b>&lt;0,001</b>
Contraste endovenoso	65 (10,6%)	37 (10,0%)	28 (11,5%)	0,642
Transfusão sanguínea	257 (41,9%)	134 (36,2%)	123 (50,6%)	<b>0,001</b>
Cirurgia	213 (34,7%)	122 (33%)	91 (37,4%)	0,293
Infecção	291 (47,5%)	167 (45,1%)	124 (51%)	0,178
Sepse	163 (26,6%)	61 (16,5%)	102 (42%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Desequilíbrios bioquímicos</b>				
Hiponatremia	449 (73,2%)	268 (72,4%)	181 (74,5%)	0,639
Hipernatremia	219 (35,7%)	109 (29,5%)	110 (45,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Hipocalemia	398 (64,9%)	240 (64,9%)	158 (65%)	0,963
Hipercalemia	275 (44,9%)	103 (27,8%)	172 (70,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Hipoglicemia	104 (17%)	50 (13,5%)	54 (22,2%)	<b>0,007</b>
Hiperглиcemia	487 (79,4%)	272 (73,5%)	215 (88,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Hipocloremia	159 (25,9%)	88 (23,8%)	71 (29,2%)	0,159
Hiperclorémia	484 (79%)	293 (79,2%)	191 (78,6%)	0,941
Acidose metabólica	469 (76,5%)	252 (68,1%)	217 (89,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Necessidade de medicação</b>				
Drogas vasoativas	516 (84,2%)	280 (75,7%)	236 (97,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Diuréticos	505 (82,4%)	280 (75,7%)	225 (92,6%)	<b>&lt;0,001</b>
AINEs	314 (51,2%)	216 (58,4%)	98 (40,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Vancomicina	76 (12,4%)	42 (11,4%)	34 (14%)	0,398
Anfotericina B	28 (4,6%)	12 (3,2%)	16 (6,6%)	0,082
Polimixina B	73 (11,9%)	34 (9,2%)	39 (16%)	<b>0,015</b>
Aminoglicosídeos	167 (27,2%)	95 (25,7%)	72 (27,6%)	0,326
<b>Balanço hídrico</b>				
Oligúria (dias)	0 (0 – 1)	0 (0)	1 (1 – 3)	<b>&lt;0,001</b>
Balanço hídrico negativo (dias)	4 (1 – 7)	5 (2 – 8)	2 (0 – 5)	<b>&lt;0,001</b>
Balanço hídrico positivo (dias)	8 (4 – 15)	7 (3 – 14)	8 (5 – 18)	<b>0,001</b>
Balanço hídrico acumulado (litros)	+7,3 (+1,5 – +18,3)	+3,8 (-433 – +12,37)	+13,5 (+6,6 – +28)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Disfunção de órgãos</b>				
Hematológica	243 (39,6%)	107 (28,9%)	136 (56%)	<b>&lt;0,001</b>
Cardiovascular	255 (41,6%)	28 (7,6%)	227 (93,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Hepática	254 (41,4%)	115 (31,1%)	139 (57,2%)	<b>&lt;0,001</b>
Respiratória	293 (47,8%)	59 (15,9%)	234 (96,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Múltipla	313 (51,1%)	81 (21,9%)	232 (95,5%)	<b>&lt;0,001</b>

VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; AINEs: anti-inflamatórios não esteróides.

valor de  $p < 0,001$ ) e não recuperação da função renal (OR = 92,7 [38,43-223,62]; valor de  $p = < 0,001$ ) (Tabela 4).

A Figura 2 mostra a taxa de sobrevida do paciente pelas curvas de Kaplan-Meier, de acordo com a recuperação da função renal após LRA na UTI.

**TABELA 3.** DADOS SOBRE DIAGNÓSTICO DE LRA.

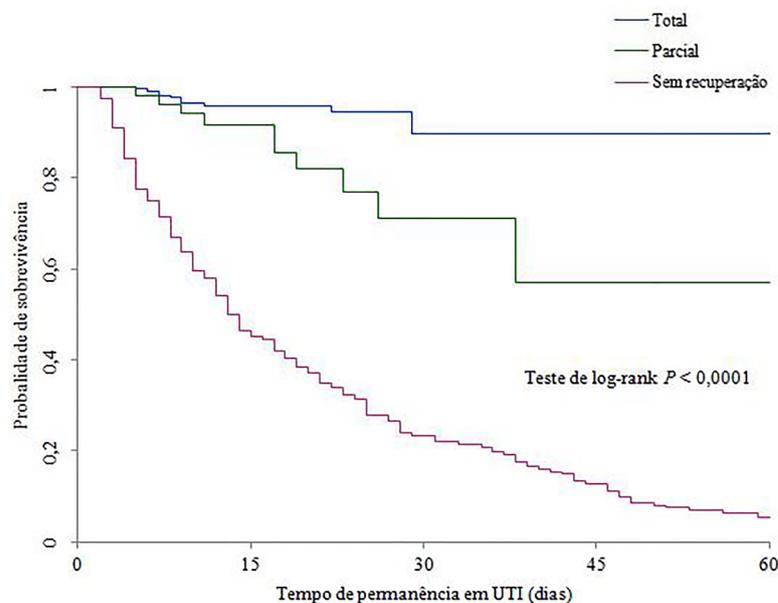
Variáveis	Todos os pacientes (n= 631)	Sobreviventes (n= 370)	Não sobreviventes (n= 243)	p
Critérios diagnósticos da KDIGO				<0,001
Creatinina sérica	343 (56%)	261 (70,5%)	82 (33,7%)	
Débito urinário	73 (11,9%)	46 (12,5%)	27 (11,1%)	
Ambos	197 (32,1%)	63 (17%)	134 (55,2%)	
Etiologia associada				<0,001
Sepse	128 (20,9%)	59 (15,9%)	69 (28,4%)	
Choque séptico	58 (9,5%)	27 (7,3%)	31 (12,8%)	
Disfunção de múltiplos órgãos	71 (11,6%)	5 (1,4%)	66 (27,2%)	
Nefrotóxico	100 (16,3%)	78 (21,1%)	22 (9,1%)	
Cirurgia de grande porte	134 (21,9%)	120 (32,4%)	14 (5,8%)	
Hipovolemia	20 (3,3%)	13 (3,5%)	7 (2,9%)	
Rabdomiólise	37 (6%)	30 (8,1%)	7 (2,9%)	
Necessidade de TRS	76 (12,4%)	29 (7,8%)	47 (19,3%)	<0,001
Recuperação da função renal				<0,001
Total	264 (43,1%)	252 (68,1%)	12 (4,9%)	
Parcial	74 (12,1%)	64 (17,3%)	10 (4,1%)	
Sem recuperação	275 (44,9%)	54 (14,6%)	221 (90,9%)	

LRA: lesão renal aguda; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; TRS: terapia renal substitutiva.

**TABELA 4.** FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA.

Variáveis	OR	IC (95%)	p
Duração da oligúria (dias)	0.93	0.93 – 1.03	0.517
Diagnóstico de LRA por DU	1.25	0.44 – 3.52	0.672
Diagnóstico de LRA por DU e Cr	2.27	1.10 – 4.72	0.027
Sexo (masculino)	0.75	0.39 – 1.44	0.379
Infecção hospitalar	0.95	0.45 – 2.01	0.892
Oligúria	2.14	0.62 – 7.37	0.228
Hipernatremia	1.53	0.76 – 3.07	0.230
Hipercalemia	3.6	1.78 – 7.30	< 0.001
Hipoglicemia	2.11	0.90 – 4.96	0.087
Acidose metabólica	2.8	1.13 – 6.92	0.026
Droga vasoativa	11.49	2.46 – 53.7	0.002
AINEs	0.83	0.43 – 1.60	0.573
KDIGO estágio 3	3.21	1.26 – 8.24	0.015
Disfunção hepática	1.76	0.88 – 3.51	0.108
Recuperação renal parcial	2.77	0.89 – 8.59	0.078
Sem recuperação	92.7	38.43 – 223.62	<0.001
Necessidade de TRS	0.45	0.17 – 1.22	0.116
Nefrotóxico	1.44	0.48 – 4.37	0.516
Cirurgia de grande porte	16.22	3.49 – 75.38	< 0.001
Choque	0.29	0.10 – 0.87	0.028
Disfunção múltipla	0.36	0.12 – 1.08	0.069
Rabdomiólise	5.2	0.87 – 31.17	0.071

AINEs: anti-inflamatórios não esteróides; DU: débito urinário. Cr: creatinina sérica; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.



Recuperação da função renal	Número de pacientes em risco				
	0	15	30	45	60
Total	264 (100%)	119 (45,1%)	34 (12,9%)	10 (3,8%)	6 (2,3%)
Parcial	74 (100%)	32 (43,2%)	9 (12,2%)	3 (4,1%)	1 (1,4%)
Sem recuperação	275 (100%)	104 (37,8%)	46 (16,7%)	24 (8,7%)	7 (2,5%)

**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier estratificadas por recuperação da função renal pós-LRA na UTI.

## DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos brasileiros sobre LRA ainda são incipientes, mas o evento é frequente entre pacientes criticamente enfermos nas UTIs, e a taxa de desfecho desfavorável é alta.<sup>9-10,15-17</sup> Realizamos uma análise abrangente de 613 pacientes com LRA diagnosticados pelos critérios da KDIGO<sup>1</sup>, com foco na mortalidade e seus fatores de risco.

Os dados analisados foram de pacientes com características clínico-epidemiológicas gerais, que permaneceram em uma UTI mista de um hospital universitário, a maioria admitida na UTI com diagnóstico cirúrgico (58,6%) (Tabela 1). Neste estudo, a taxa de mortalidade global foi de 39,6% e aumentou progressivamente de acordo com a gravidade da condição (fig. 1). Em pesquisas anteriores realizadas na mesma região do nosso estudo, a taxa de mortalidade por LRA foi de 52% em geral, e de 84,2% entre os pacientes com necessidade de TRS. Nesse estudo, a mediana do escore APACHE II foi de 21 pontos e o tempo médio de permanência na UTI foi de 8,5 dias.<sup>10</sup>

Outros pesquisadores realizaram um estudo prospectivo envolvendo 498 pacientes internados na UTI geral de um hospital universitário localizado

no sudeste brasileiro, com características clínico-epidemiológicas semelhantes às dos pacientes incluídos em nosso estudo. A mortalidade entre os pacientes com LRA foi de 62,1%.<sup>17</sup>

Durante a permanência na UTI, o grupo não sobrevivente apresentou maior balanço hídrico acumulado (em litros) (+3,9 [-0,433 - +12,37] vs. +13,5 [+6,6 - +28]; valor de p: <0,001) (Tabela 2), bem como maior taxa de LRA associada à sepse (42% v.s. 16,5%; valor p: <0,001) (Tabela 3).

A sobrecarga hídrica não está associada apenas à LRA, pode também ser o seu resultado, sendo apontada como um potencial biomarcador prognóstico da LRA, considerando que sua ocorrência precede o aumento da creatinina e a diminuição da diurese.<sup>18-21</sup> Além disso, muitos pacientes podem apresentar um nível subestimado de creatinina devido à hemodiluição causada pela sobrecarga de fluidos, o que restringe a identificação de LRA através da aplicação dos critérios diagnósticos atuais.<sup>18</sup> Na tentativa de minimizar esse viés, Macedo et al.<sup>19</sup> e, mais recentemente, Thongprayoon et al.<sup>20</sup> propuseram a aplicação de fórmulas para calcular o nível de creatinina ajustado para o balanço hídrico positivo. Outra maneira de definir a sobrecarga de fluidos é avaliar o aumento na porcentagem do peso corporal basal do paciente.<sup>21</sup>

Além disso, sabe-se que há associação entre sobrecarga hídrica e maiores desfechos negativos em pacientes com LRA, incluindo óbito.<sup>18-22</sup> Considerando que pacientes sépticos podem se beneficiar da expansão de volume nas primeiras horas da vida, destaca-se que a reposição volêmica deve ocorrer até o volume intravascular ser restaurado, com administração mínima de fluidos.<sup>22</sup>

A sepse é a principal causa da LRA,<sup>5</sup> que aumenta substancialmente o risco de óbito entre pacientes críticos, tanto na população adulta quanto na pediátrica,<sup>23</sup> e contribui para a progressão da doença renal crônica após a LRA.<sup>24</sup> Não incluímos a ocorrência de sepse e de LRA associada à sepse nos modelos multivariados de mortalidade por multicolinearidade.

Na Tabela 4, mostramos que a não recuperação da função renal à alta da UTI foi significativamente associada ao óbito em pacientes com LRA. A fisiopatologia da recuperação renal após um episódio de LRA envolve vários mecanismos, incluindo parada do ciclo celular, infiltração de células inflamatórias, estimulação de fibrócitos e miofibroblastos, bem como secreção de citocinas inflamatórias.<sup>14</sup>

A não recuperação da função renal após LRA tem sido relacionada a vários desfechos desfavoráveis, e a gravidade e a duração da LRA podem influenciar o grau de recuperação.<sup>14,25</sup> Em um grupo de pacientes brasileiros com LRA em diálise, a não recuperação da função esteve associada a uma maior taxa de mortalidade.<sup>26</sup> Em outro estudo brasileiro, após 30 dias de acompanhamento, pacientes com LRA que não necessitaram de diálise apresentaram maior recuperação da função renal.<sup>27</sup> Em um estudo de base populacional realizado no Canadá, a recuperação da função renal esteve associada à morte e outros eventos renais adversos a longo prazo, incluindo doença renal em estágio terminal (DRT).<sup>28</sup>

Idade, comorbidades e alguns aspectos genéticos estão entre os fatores de risco para a não recuperação da função renal após a LRA.<sup>14,25</sup> O impacto do evento em órgãos distantes também desempenha um papel importante, pois a LRA é responsável pelo pulmão (edema e lesão aguda); cardíaca (arritmia, insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca isquêmica); cérebro (encefalopatia urêmica, demência e acidente vascular cerebral); hepática (metabolismo hepático alterado); intestinal (acúmulo de toxina urêmica e microbiota intestinal alterada); sistema imunológico (disfunções sistêmicas) e a não recuperação da função renal podem enfatizar as alterações hemodinâmicas, humorais e imunológicas.<sup>26</sup>

Nesse sentido, atrasos no reconhecimento e tratamento de complicações clínicas (sobrecarga de fluidos, inflamação/infecção, acidose, anormalidades eletrolíticas e outras complicações locais e distantes de órgãos) em combinação com tratamentos ineficazes (terapia antimicrobiana inadequada, bem como suporte metabólico e nutricional inadequados), que são determinantes da não recuperação da função renal e, conseqüentemente, explicam o papel dessa condição como um forte fator de risco independente associado à mortalidade em pacientes com LRA.<sup>27</sup>

A ocorrência de LRA após cirurgia de grande porte também mostrou associação independente com a mortalidade entre os pacientes. Como em outras regiões do mundo, a LRA pós-operatória no Brasil é descrita principalmente após cirurgia cardíaca, com altas taxas de incidência e mortalidade.<sup>28-30</sup> Considerando que nossa instituição é referência em trauma, empiricamente, sabemos que a LRA pós-operatória está principalmente associada a cirurgias neurológicas, abdominais e ortopédicas.

O uso de drogas vasoativas durante a internação na UTI (OR: 11,49; IC: 2,46–53,7), ocorrência de hipercalemia (OR: 3,6; IC: 1,78–7,30) e acidose metabólica (OR: 2,8; IC: 1,13–6,92) foram fatores modificáveis significativamente associados à mortalidade nos pacientes estudados. O estágio 3 da KDIGO (OR: 3,21; IC: 1,26 a 8,24) e o diagnóstico de LRA por ambos os critérios da KDIGO (OR: 2,27; IC: 1,10 a 4,72) (consulte a Tabela 4) também foram associados ao óbito (Tabela 4). Esses resultados são semelhantes aos dados observados em outros estudos brasileiros, bem como em grandes coortes internacionais.<sup>5-10,15-17,31-32</sup>

Apesar do número robusto e crescente de estudos realizados em todo o mundo, a literatura brasileira sobre LRA na UTI ainda é incipiente e muitos aspectos precisam de mais estudos em nosso país. Realizamos um estudo epidemiológico abrangente para investigar os fatores associados ao óbito de pacientes com LRA na UTI de um centro brasileiro. No entanto, reconhecemos que nosso estudo apresentava algumas limitações, incluindo o desenho retrospectivo e os dados de um único centro. Infelizmente, a falta de dados nos impediu de realizar análises de subgrupos e limitou nossa capacidade de reduzir ainda mais os vieses de confusão. Não avaliamos a duração da LRA nem os fatores associados à recuperação renal após a LRA. Assim, esses aspectos devem ser abordados em estudos futuros.

## CONCLUSÃO

A taxa de mortalidade nos pacientes com LRA neste estudo foi semelhante a outros estudos, e avaliamos os fatores significativamente associados ao óbito. Mais estudos são necessários para confirmar as descobertas por meio de estudos multicêntricos com um design prospectivo. Para o manejo adequado da LRA na UTI, é essencial o reconhecimento precoce de fatores determinantes de incidência e mortalidade. Além disso, é importante eliminar os fatores de risco para LRA em pacientes em risco e/ou que foram diagnosticados com LRA.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Reginaldo Passoni dos Santos, Ariana Rodrigues da Silva Carvalho e Luis Alberto Batista Peres contribuíram substancialmente para a concepção ou formatação do estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada. Vinicius Daher Alvares Delfino e Cintia Magalhães Carvalho Grion contribuíram substancialmente para a redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm interesses concorrentes.

## REFERÊNCIAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2:1-138.
- Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res.* 2014 Oct;8(1):58-62. DOI: <https://doi.org/10.5249/jivr.v8i1.610>
- Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis, and epidemiology. *Minerva Urol Nefrol.* 2016 Feb;68(1):49-57.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012 Aug;380(9843):756-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2)
- Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman RC, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41:1411-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
- Bouchard J, Acharya A, Cerdá J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;10(8):1324-31. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.04360514>
- Mehta RL, Burdman EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2016 May;387(10032):2017-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30240-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30240-9)
- Bouchard J, Mehta RL. Acute kidney injury in Western countries. *Kidney Dis (Basel).* 2016;2(3):103-10. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445091>
- Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, Bezerra CCR, Diniz EJB, Lima RSA, et al. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol.* 2012 Dec;78(6):449-55. DOI: <https://doi.org/10.5414/CN107167>
- Peres LAB, Wandeur V, Matsuo T. Predictors of acute kidney injury and mortality in an intensive care unit. *J Bras Nefrol.* 2015 Mar;37(1):38-46. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150007>
- Von Elm E, Altman DG, Eggeer M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007 Oct;335(7624):806-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Forni LG, Darmon M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, Schetz M, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017 May;43(6):855-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4809-x>
- Barros LCN, Silveira FS, Silveira MS, Morais TC, Nunes MAP, Bastos KA. Acute kidney injury in hospitalized patients with decompensated heart failure. *J Bras Nefrol.* 2012 Jun;34(2):122-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002012000200004>
- Ponce D, Zorzenon CPF, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011 Sep;23(3):321-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300010>
- Santos NY, Zorzenon CPF, Araújo MF, Balbi AL, Ponce D. Observational prospective study on the incidence of acute renal failure in the intensive care unit of a university-affiliated hospital. *J Bras Nefrol.* 2009 Sep;31(3):206-11. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002009000300006>
- Ávila MON, Rocha PN, Zanetta DMT, Yu L, Burdman EA. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *J Bras Nefrol.* 2014 Sep;36(3):379-88. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140054>
- Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2010 May;14:R82. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc9004>
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Kashani K. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol.* 2016 Apr;29(2):221-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0211-3>
- Kim IY, Kim JH, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Seong EY, et al. Fluid overload and survival in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *PloS ONE.* 2017 Feb;12(2):e0172137. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172137>
- Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid management in acute kidney injury. *Chest.* 2019 Sep;156(3):594-603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.004>
- Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury – is it possible to move the needle against this syndrome?. *J Pediatr.* 2017 Jan/Feb;93(1):1-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.001>

24. Pereira BJ, Barreto S, Gentil T, Assis LS, Soeiro EMD, Castro I, et al. Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2017 Sep;39(3):239-45. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170041>
25. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;8(2):194-202. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.06480612>
26. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):846-56. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028>
27. Hoste EAJ, Corte W. Clinical consequences of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2011;174:56-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000329236>
28. Sampaio MC, Máximo CAG, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, Bianco ACM, et al. Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Jul;101(1):18-25. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20130115>
29. Laizo A, Delgado FEF, Rocha GM. Complications that increase the time of hospitalization at ICU of patients submitted to cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010 Jun;25(2):166-71. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382010000200007>
30. Rodrigues AJ, Evora PRB, Bassetto S, Alves Júnior L, Scorzoni Filho A, Araújo WF, et al. Risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009 Dec;24(4):441-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000500003>
31. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann Surg.* 2015 Jun;261(6):1207-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000732>
32. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veterans health administration data. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):872-80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.022>