

# Índice

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>PALAVRAS-CHAVE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b> .....	<b>37</b>
<b>Prevalência e gravidade da lesão renal aguda</b> .....	<b>37</b>
<b>Causas da lesão renal aguda</b> .....	<b>40</b>
Sépsis .....	40
Outros casos.....	44
<b>Fatores de risco da população</b> .....	<b>48</b>
Idade avançada.....	48
Insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal crônica.....	50
Diabetes <i>mellitus</i> .....	52
Neoplasias hematológicas.....	53
Agentes nefrotóxicos .....	54
Cirurgia .....	56
<b>Terapêutica de substituição da função renal</b> .....	<b>57</b>
<b>Mortalidade</b> .....	<b>59</b>
<b>Duração da lesão renal aguda, do internamento e recuperação da lesão renal aguda</b> .....	<b>62</b>
<b>Limitações do trabalho</b> .....	<b>66</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>69</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADH – Hormona anti-diurética  
AINE – Anti-inflamatórios não-esteróides  
AKIN – *Acute Kidney Injury Network*  
ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina II  
CK – Creatina cinase  
DM – Diabetes *mellitus*  
DMO – Disfunção múltipla de órgão  
DRC – Doença renal crónica  
DRT – Doença renal terminal  
HDFVVC – Hemodiafiltração veno-venosa contínua  
HTA – Hipertensão arterial  
IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina  
IL – Interleucina  
ISS – *International Staging System*  
LRA – Lesão renal aguda  
MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*  
MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes  
NTA – Necrose tubular aguda  
PAC – Pneumonia adquirida na comunidade  
PACS – Pneumonia associada aos cuidados de saúde  
RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease*  
SAPS II - *Simplified Acute Physiological Score II*  
SCR – Síndrome cardio-renal  
SDRA- Síndrome de dificuldade respiratória aguda  
SHU/PTT – Síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombocitopénica trombótica  
SIRS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica  
SMI – Serviço de Medicina Intensiva  
SNS - Sistema nervoso simpático  
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
TNF – *Tumor necrosis factor*  
TFG – Taxa de filtração glomerular  
TSFR – Terapêutica de substituição da função renal  
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

## RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma entidade clínica complexa e potencialmente grave caracterizada por um declínio rápido da função renal em horas a dias, com perda da capacidade de regulação do equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base e acumulação de produtos de degradação nitrogenados, traduzido geralmente por aumento da creatininemia e/ou redução do débito urinário mais ou menos acentuados. O espectro clínico é diverso, desde alterações funcionais ligeiras até à necessidade de terapêutica de substituição da função renal (TSFR), tal como a sua etiologia. No contexto de doentes graves admitidos em unidades de cuidados intensivos, nos quais a sua ocorrência é muito frequente, são as causas pré-renais e renais as desencadeantes mais comuns; contudo, em grande parte destes casos a etiologia é multifatorial.

O presente trabalho pretendeu descrever e caracterizar um grupo de doentes internados no Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – pólo HUC no primeiro semestre de 2013 com LRA sujeita a TSFR em algum momento do internamento e caracterizar esta mesma entidade clínica nesta amostra. Foi efetuada uma análise retrospectiva da informação clínica dos doentes internados no SMI naquele período por falência de uma ou mais funções vitais com utilização de TSFR por LRA ou agudização de doença renal crónica, e com base nessa informação, os doentes foram classificados segundo os critérios do sistema AKIN de diagnóstico e classificação da LRA.

Na amostra estudada, a proporção de doentes com idade avançada e múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda foi muito significativa; a gravidade das situações que motivaram a admissão destes doentes traduziu-se num índice de gravidade SAPS II médio superior ao da média global do serviço, tendo a sépsis e o choque séptico sido os principais motivos de admissão e causas da lesão renal aguda, em 61,2% e 71% dos casos, respetivamente. Todos os doentes atingiram o estadio 3 na classificação AKIN; a mortalidade

no SMI (67,7%) foi superior à mortalidade geral do serviço no período estudado e condicionou internamentos muito curtos (inferiores a 48 horas) em mais de um terço dos doentes devido à gravidade e evolução rapidamente fatal do quadro clínico. Praticamente todos os doentes (>90%) realizaram hemodiafiltração veno-venosa contínua, refletindo a instabilidade hemodinâmica apresentada apesar do uso generalizado de aminas vasopressoras, no contexto da disfunção múltipla de órgão que todos os doentes vieram apresentar.

Os resultados obtidos foram ilustrativos do que é descrito na literatura e refletem a importância desta entidade clínica como problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência e à morbi-mortalidade significativa a que se associa.

## **ABSTRACT**

Acute kidney injury (AKI) is a complex and potentially severe disorder characterized by a sudden impairment of kidney function in a short timespan (hours to few days) resulting in the retention of nitrogenous and other waste products and failure to regulate fluid, electrolyte and acid-base balance, and generally inferred by an elevation in serum creatinine concentration and/or reduction in urine output.

The clinical spectrum ranges from small changes in function to requirement for renal replacement therapy, and its etiology is quite variable as well. AKI is very common in the setting of severely ill patients admitted in intensive care units, in which the pre-renal and intrinsic causes are the most frequent triggers; however, in most cases it is multifactorial in origin.

This work aimed to describe and characterize a group of patients admitted to the Intensive Care Unit of the Coimbra University Hospital from January to June 2013 having AKI with the need of renal replacement therapy at any moment during their stay and to characterize this clinical entity in the studied sample. From the clinical information of the patients admitted in

that ICU in the referred period because of failure of one or more of the vital functions with use of renal replacement therapy for AKI or chronic kidney disease exacerbation, a retrospective analysis was conducted and AKI was classified according to the AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) staging criteria.

In the studied sample, there was a significant proportion of elderly patients with multiple risk factors for AKI; the severity of the primary admission diagnoses reflected in an average SAPS II severity index in this group higher than the overall average SAPS II from all admissions in the same period, with sepsis and septic shock being the leading admission diagnoses and causes of AKI, in 61,2% and 71%, respectively. All the patients reached AKIN stage 3; the mortality rate in that unit in the studied sample (67,7%) was higher than overall mortality rate in that period and was the reason for the very short duration of admission (less than 48 hours) observed in over a third of the patients due to the severity and rapidly fatal evolution of the clinical picture. Nearly all patients (>90%) underwent continuous veno-venous hemodiafiltration, reflecting significant hemodynamic instability despite the widespread usage of vasopressor amines, within the context of the multiple organ dysfunction occurred in all patients.

The observed results were in agreement with the evidence and reflect the relevance of this clinical entity as a major public health problem due to the high prevalence and considerable morbidity and mortality associated.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Epidemiologia da lesão renal aguda; lesão renal aguda; lesão renal aguda associada à sépsis; lesão renal aguda em idosos; lesão renal aguda em unidades de cuidados intensivos; sistema AKIN; terapêutica de substituição da função renal.

## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é reconhecida como um distúrbio potencialmente grave desde há várias décadas. Foi após a Primeira Guerra Mundial que surgiram os primeiros relatos de grandes números de soldados feridos atingidos pela na altura denominada “*war nephritis*” na sequência de choque, rabdomiólise e sépsis; no entanto, foi durante a Segunda Guerra Mundial que as alterações fisiopatológicas subjacentes a esta entidade foram descritas com mais detalhe. O termo pela qual é mais frequentemente conhecida, “insuficiência renal aguda”, foi introduzido pela primeira vez em 1951 por Homer W. Smith no seu livro *The Kidney – Structure and Function in Health and Disease*.<sup>1</sup> A noção da existência de um *continuum* de lesões prégio à alteração mensurável da função excretora e o reconhecimento de que o declínio agudo da função renal é frequentemente secundário a agressões causadoras de alterações funcionais e/ou estruturais a nível renal levou, em 2004, à proposta de substituição dessa nomenclatura por lesão renal aguda (LRA) por melhor refletir os graus precoces de lesão que podem preceder a falência da função renal e o espectro clínico diverso desde alterações funcionais ligeiras até à necessidade de terapêutica de substituição da função renal (TSFR).<sup>2-6</sup>

A LRA tem sido descrita como uma síndrome clínica caracterizada por um declínio rápido da função renal num período de horas a dias, resultando na perda da capacidade de regulação do equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base e na acumulação de produtos de degradação nitrogenados resultantes do metabolismo proteico (azotémia).<sup>2,3,5,7,8</sup> Durante muito tempo não houve uma definição consensual para esta entidade clínica, com várias definições a ser utilizadas por diferentes grupos de estudo.<sup>1,2,4,6,7,9</sup> Esta variabilidade tem gerado grandes dificuldades na caracterização epidemiológica do problema, na sua comparação entre diferentes populações e estudos, na avaliação do seu impacto e no progresso científico e clínico dirigidos ao diagnóstico e abordagem terapêutica destes doentes.<sup>2,6,7</sup> No sentido de

minimizar estas dificuldades, foi proposto em 2002 o sistema de diagnóstico e classificação para a LRA designado pelo acrónimo RIFLE (*Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function e End-stage kidney disease*)<sup>10</sup>, entretanto validado por diversos grupos de trabalho<sup>3,6,11,12</sup> e cuja aplicação, além de permitir melhorar a precisão da identificação do problema e classificar de forma reprodutível o seu curso<sup>6,12</sup>, demonstrou de um modo geral aumento do risco de mortalidade e diminuição da probabilidade de recuperação da função renal em classes RIFLE progressivamente mais elevadas.<sup>11,12</sup> Em 2005, com o sistema AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)<sup>6</sup>, foram propostas ligeiras modificações ao sistema RIFLE, a fim de validar dados emergentes de que mesmo pequenas elevações da creatinínemia se associam a resultados desfavoráveis a curto e a longo prazo<sup>1,2,4-6,11,12</sup>, especialmente quando ocorridos nas primeiras 48 horas, e nesse sentido de aumentar a sensibilidade de detecção da LRA e melhorar as possibilidades de aplicação precoce de medidas com vista à prevenção ou minimização de lesão renal adicional.<sup>6</sup>

A LRA é uma entidade clínica complexa que pode ocorrer no contexto de uma grande diversidade de situações clínicas fisiopatologicamente heterogéneas, mas tradicionalmente sistematizadas em 3 grandes grupos (Diagrama 1).

A LRA pré-renal é a forma mais comum e resulta de situações que cursam com perfusão renal inadequada e, conseqüentemente, pressão hidrostática intraglomerular insuficiente para manter a taxa de filtração glomerular (TFG). Por definição, não há lesão parenquimatosa e geralmente as anomalias funcionais túbulo-glomerulares são rapidamente reversíveis com a correção da instabilidade hemodinâmica de base; contudo, a manutenção da hipoperfusão e isquémia do parênquima renal conduz a lesão parenquimatosa de mais difícil recuperação, nomeadamente necrose do epitélio tubular, condição conhecida por necrose tubular aguda (NTA).<sup>2-5,13</sup>

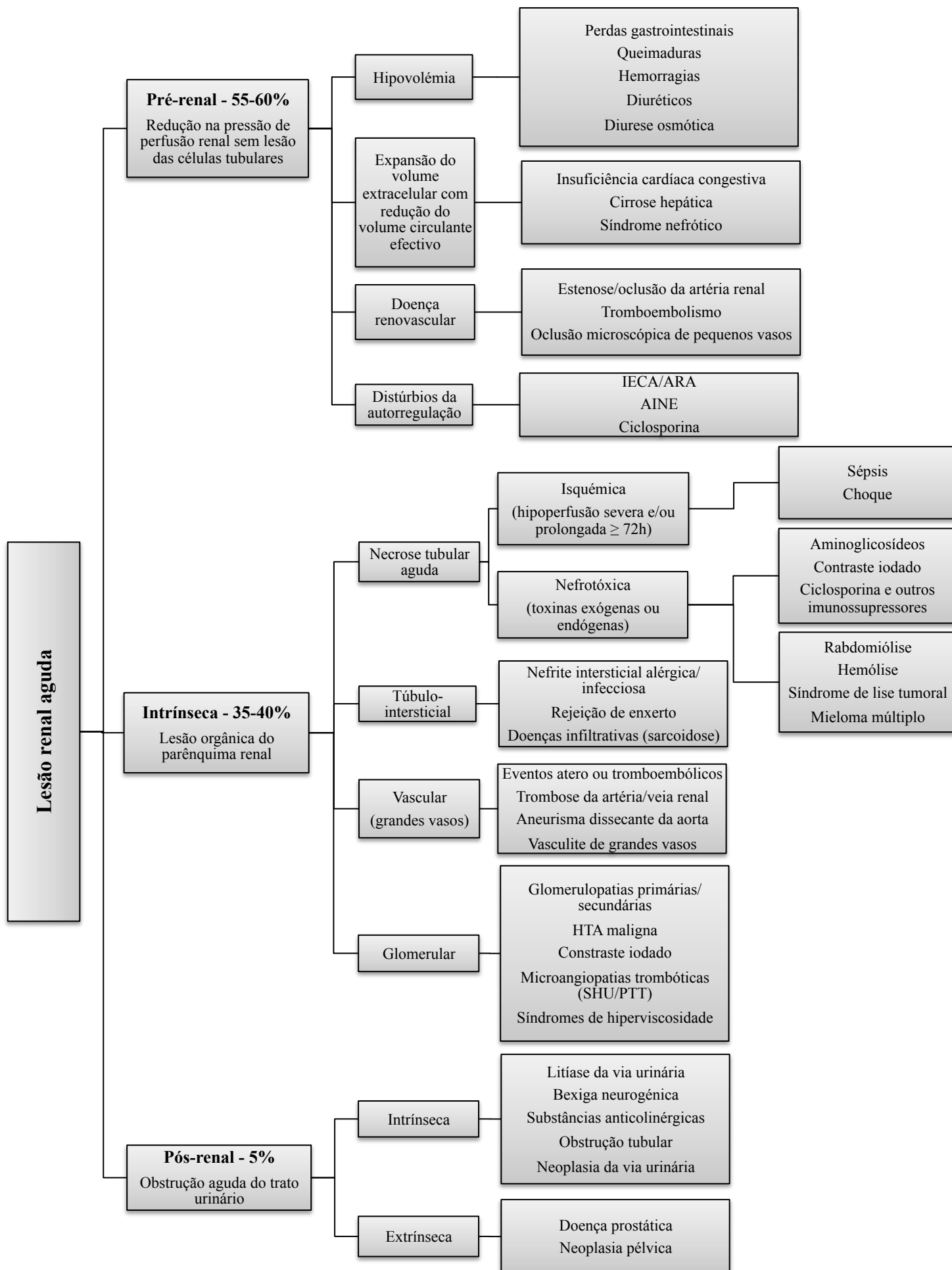


Diagrama 1. Etiologia da LRA. Adaptado de Gopaluni e cols., Longo e cols., Abbs e cols., Shin e cols. e Cumming e cols.<sup>2,5,8,13,14</sup>



Esta designação refere-se apenas a um diagnóstico histopatológico raramente confirmado por biópsia e portanto meramente presuntivo<sup>3,4</sup>; além disso, é com frequência utilizada indiscriminada e erradamente para fazer referência à LRA renal, que engloba diversos distúrbios causadores de lesão parenquimatosa orgânica.<sup>2,3,5,13</sup> De facto, outras situações que atingem o parênquima renal podem originar LRA sem causar lesão tubular<sup>13</sup>: doenças parenquimatosas inflamatórias como as glomerulonefrites e algumas afecções túbulo-intersticiais também podem ser responsáveis pelo declínio agudo da TFG através de mecanismos fisiopatológicos complexos que envolvem vários aspetos da imunidade inata e das imunidades celular e humoral.<sup>3</sup>

A LRA pós-renal deve-se à obstrução aguda ao fluxo naturalmente unidirecional de urina, num qualquer ponto do trato urinário, capaz de provocar uma diminuição aguda da TFG. A obstrução pode ser parcial ou total e ter origem em alterações funcionais ou estruturais intra ou extraluminais. Quando unilateral, não causa LRA a não ser em situações de rim único funcionante, DRC avançada ou em casos raros de vasospasmo reflexo do rim contralateral. A redução da TFG resulta de alterações hemodinâmicas desencadeadas pelo aumento súbito da pressão intratubular consequente ao aumento retrógrado da pressão hidrostática a montante da obstrução. A um período inicial de hiperémia por dilatação da arteríola aferente segue-se vasoconstrição intrarenal, com redução da perfusão glomerular. Tal como na LRA pré-renal<sup>2,13</sup>, a reversão atempada do mecanismo de lesão leva à recuperação relativamente rápida da função, mas uma intervenção tardia pode comprometer o sucesso dessa recuperação.<sup>4,5</sup> As causas obstrutivas devem ser rapidamente excluídas através de estudos imagiológicos, nomeadamente ecografia renovesical ou tomografia computadorizada sem contraste, em especial quando não se identifica inicialmente uma causa facilmente imputável para a LRA<sup>3-5</sup>. A dilatação do trato urinário, em particular do sistema pelo-calicial (hidronefrose) é um achado característico.<sup>5,14</sup>

A ocorrência de estados pré-renais a preceder o desenvolvimento de LRA renal é comum e responsável por muitos dos casos de LRA nos países desenvolvidos, em doentes hospitalizados e especialmente em doentes graves.<sup>3</sup> Na realidade, as causas mais comuns de LRA renal compreendem lesões de isquémia-reperfusão, sépsis e nefrotoxicidade endógena ou exógena.<sup>5,8</sup>

A prevalência das várias etiologias varia consoante o grupo populacional em causa. No contexto de doentes graves com necessidade de tratamento em unidades de cuidados intensivos (UCI), as causas pré-renais e renais são os desencadeantes mais comuns de LRA<sup>8</sup>; contudo, a LRA em doentes críticos é frequentemente multifatorial.<sup>2,3,7,15</sup>

Ainda durante as décadas de 1980 e 1990 foram identificados alguns fatores preditivos para LRA em doentes admitidos em UCI, nomeadamente sépsis/choque séptico, hipovolémia/hipotensão, idade avançada, doença hepática crónica, pancreatite, disfunção cardiovascular e respiratória e exposição a nefrotoxinas endógenas e exógenas.<sup>16</sup> Vários fármacos podem provocar ou favorecer a ocorrência de LRA através de mecanismos pré-renais (AINE, IECA, ARA, diuréticos, ciclosporina), intrínsecos (ciclosporina, aminoglicosídeos, melfalano, cisplatina, anti-retrovíricos, alopurinol), e pós-renais (metotrexato, aciclovir).<sup>12</sup> Comorbilidades como diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática crónica, neoplasias e cirurgia *major* têm sido associadas a LRA tanto a nível hospitalar e de cuidados intensivos como na comunidade. A DRC pré-existente é um dos fatores de risco com maior influência no desenvolvimento de LRA, tal como a depleção de volume, especialmente nos extremos etários.<sup>4</sup> A importância dos fatores de risco para LRA em indivíduos com doença aguda está patente nas *guidelines* recentemente publicadas pelo *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) (Tabela 1)<sup>17</sup>.

<b>Fatores que, estando comprovada ou provavelmente presentes, tornam mandatória a pesquisa de LRA em adultos com doença aguda</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença renal crónica (em especial se TFG estimada &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> <li>• Doença hepática</li> <li>• Diabetes</li> <li>• História de LRA</li> <li>• Oligúria (débito urinário &lt; 0,5 mL/kg/h)</li> <li>• Distúrbios neurológicos/cognitivos que podem determinar fraco aporte hídrico no contexto de dependência de cuidador</li> <li>• Hipovolémia</li> <li>• Uso de fármacos com potencial nefrotóxico (AINE, aminoglicosídeos, IECA, ARA, diuréticos) durante a semana anterior, especialmente em indivíduos hipovolémicos</li> <li>• Uso de contrastes iodados durante a semana anterior</li> <li>• Sintomas/história de obstrução do tracto urinário ou condições que a possam provocar</li> <li>• Sépsis</li> <li>• Idade ≥ 65 anos</li> </ul>

**Tabela 1. Fatores de risco para LRA em indivíduos com doença aguda. Adaptado das *guidelines* NICE para a LRA<sup>17</sup>.**

Numa grande parte dos casos a LRA é assintomática e diagnosticada através de alterações da creatininémia ou do azoto ureico sérico em exames laboratoriais de controlo ou efetuados em contexto de alto risco ou de outra qualquer doença aguda.<sup>3,13</sup> Não há manifestações clínicas características<sup>3</sup>, mas a par com essas alterações, cursa frequentemente com variações do débito urinário: a oligúria (débito urinário < 400 ml/24 h)<sup>5</sup> é um sinal pouco sensível e específico mas importante<sup>3,6</sup> na medida em que permite identificar com relativa facilidade os doentes em risco ou com LRA estabelecida<sup>6</sup>, além de indicar normalmente redução mais significativa da TFG.<sup>5</sup> A anúria, definida como ausência completa de débito urinário, é rara numa fase inicial exceto em situações agudas mais graves como obstrução completa do trato urinário, oclusão da artéria renal, choque séptico grave ou glomerulonefrite/vasculite graves.<sup>5</sup> Em alguns casos, como em algumas situações de nefrotoxicidade e nefrites intersticiais, o débito urinário pode estar relativamente preservado, estando em causa principalmente alterações dos mecanismos de secreção e reabsorção tubular.<sup>5,13</sup>

A creatininémia, o azoto ureico sérico e as alterações do débito urinário são influenciadas

por inúmeros fatores, nomeadamente o estado metabólico e de hidratação, idade, género, lesão muscular, hemorragia, e determinadas terapêuticas (reposição de volume, diurética, TSFR), sendo por isso marcadores pouco sensíveis de diminuição da TFG, em particular em estados de desequilíbrio em relação à fisiologia normal.<sup>2,3,10</sup> Apesar de aqueles serem biomarcadores funcionais da TFG<sup>5</sup>, não refletem as suas alterações dinâmicas<sup>3</sup>, e não permitem tirar conclusões sobre a etiologia e localização da lesão tecidual<sup>5,6</sup>. Mesmo perante estas limitações, continuam a ser a base do diagnóstico e monitorização nestes doentes.<sup>2,3,6,10</sup> Vários novos biomarcadores de lesão renal (NGAL [*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*], KIM-1 [*kidney injury molecule 1*], cistatina C, interleucina 18, entre outros) estão sob investigação intensa, com resultados promissores, e poderão vir a possibilitar detecção mais precoce, indicação sobre a etiologia e o local da lesão, avaliação mais fiável da resposta à terapêutica e do prognóstico da LRA, quando a sua utilidade em termos de custo-benefício estiver esclarecida.<sup>2,3,5,12</sup>

Após o diagnóstico de LRA, a terapêutica apropriada dependerá da identificação da causa subjacente que deverá basear-se numa anamnese e exame físico cuidados, análises laboratoriais, exames imagiológicos e, eventualmente, biópsia renal.<sup>4,5,13</sup>

Por vezes, a suspeita de LRA é sustentada por sinais e sintomas que, não sendo característicos de LRA, são manifestações do agente ou entidade clínica por ela responsável ou consequência dos distúrbios hidroeletrolíticos, ácido-base e metabólicos resultantes das alterações da função excretora e que, em conjunto, podem contribuir para a identificação da sua etiologia. Na tabela 2 encontram-se sumariadas algumas dessas manifestações.

A abordagem terapêutica da LRA passa essencialmente pela terapêutica de suporte centrada na otimização do balanço hídrico e do estado nutricional, estabilização hemodinâmica quando necessária, prevenção e tratamento dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, não esquecendo o ajuste da tabela terapêutica, de acordo com a gravidade da LRA

e com a terapêutica substitutiva em curso<sup>2</sup>, no que respeita à dosagem de fármacos excretados por via renal e à evicção de agentes que possam causar lesão hemodinâmica ou nefrotóxica adicional, em especial nos idosos.<sup>2,18,19</sup> Concomitantemente e sempre que possível, deve ser dirigido à etiologia da LRA e ainda das complicações, cuja gravidade reflete de alguma forma a complexidade do problema de base e da própria LRA.<sup>2</sup> A TSFR assegura, de alguma forma, as funções excretoras do rim durante o tratamento do processo patológico subjacente<sup>2</sup>, e apesar da abordagem inicial baseada em medidas conservadoras, é frequentemente necessária.<sup>18</sup>

Apesar dos avanços nos cuidados médicos disponíveis para o tratamento destes doentes, a melhor abordagem para a LRA com vista à redução da sua elevada incidência e do seu impacto negativo em termos de morbimortalidade é, ainda assim, a prevenção da sua ocorrência ou, pelo menos, a sua identificação precoce através de uma avaliação clínica cuidada que permita identificar e corrigir atempadamente potenciais fatores desencadeantes num contexto clínico de alto risco, com especial ênfase na otimização do estado hemodinâmico e na evicção de agentes potencialmente nefrotóxicos).<sup>2-4,20</sup>

Dentro das unidades hospitalares, os serviços de Medicina Intensiva são aqueles onde se podem observar os casos mais graves de LRA ou DRC agudizada, quer isoladamente quer associada a disfunção múltipla de órgãos (DMO) na sequência das patologias complexas que esse tipo de doentes apresenta. Nesta perspetiva, o objetivo deste trabalho consiste na descrição e caracterização da população de doentes internados no Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – pólo HUC, no primeiro semestre de 2013 que desenvolveram LRA com necessidade de TSFR em algum momento do internamento e caracterizar esta mesma entidade clínica nesta amostra, com especial atenção para os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e TSFR utilizadas, bem como a discussão de algumas das patologias subjacentes.

<p><b>Manifestações clínicas e achados laboratoriais associados a determinadas etiologias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais e sintomas de depleção de volume/redução do volume circulante efetivo – causas pré-renais</li> <li>• Exantema petequial ou purpúrico, hemorragia pulmonar/insuficiência respiratória, artralguas – vasculites/glomerulonefrites</li> <li>• Febre, artralguas, exantema maculo-papular pruriginoso – nefrite intersticial alérgica</li> <li>• <i>Livedo reticularis</i>, sinais de embolização periférica ou doença aterosclerótica – ateroembolização renal</li> <li>• Abdômen tenso, sinais de isquemia aguda dos membros – síndromes compartimentais</li> <li>• Dor lombar/no flanco com irradiação inguinal, LUTS (<i>low urinary tract symptoms</i>), sensação de peso pélvico/massa pélvica/dor suprapúbica – obstrução uretérica aguda, doença prostática, neoplasia pélvica</li> <li>• Sintomas constitucionais, dor óssea, eventos trombóticos – mieloma múltiplo</li> <li>• Sumária de urina/fita-teste <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinúria – doença renal crônica prévia, isquemia, nefrotoxinas, glomerulonefrites, vasculites, nefrite intersticial, mieloma múltiplo</li> <li>• Hemoglobinúria, miogloblinúria– hemólise, rbdomiólise</li> <li>• Hematúria – glomerulonefrites, vasculites, causas pós-renais</li> </ul> </li> <li>• Sedimento urinário <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal/cilindros hialinos – LRA pré-renal, pós-renal, vasculites pré-glomerulares,</li> <li>• Cilindros granulares pigmentados e de células tubulares – NTA, rbdomiólise, hemólise</li> <li>• Eritrócitos dismórficos/cilindros eritrocitários – glomerulonefrites/vasculites</li> <li>• Cilindros leucocitários/piúria estéril/eosinofilinúria – nefrite intersticial, pielonefrite</li> <li>• Cristalúria – hiperuricemia, síndrome de lise tumoral (ácido úrico), intoxicação por etilenoglicol (oxalato de cálcio), fármacos – antivíricos, antibióticos</li> </ul> </li> <li>• Outras alterações laboratoriais <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia – hemólise, mieloma múltiplo, microangiopatia trombótica, DRC prévia</li> <li>• Eosinofilia periférica – nefrite intersticial, vasculites</li> <li>• Hipercalemia, hiperfosfatemia com hipocalcemia, elevação da creatina cinase (CK), hiperuricemia – rbdomiólise, síndrome de lise tumoral</li> <li>• Alteração dos níveis séricos do complemento e de auto-anticorpos, crioglobulinemia – glomerulonefrites, vasculites</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Distúrbios hidroeletrólíticos, metabólicos e do equilíbrio ácido-base e manifestações clínicas consequentes da LRA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urémia elevada – alterações neurológicas (estado de consciência, défices focais, convulsões), hemorragia, anemia, anorexia, náuseas, vômitos</li> <li>• Expansão do volume extracelular (retenção hidrossalina) - hipertensão arterial, galope S3, distensão jugular, dispneia, fervores, edemas de declive, edema pulmonar</li> <li>• Hipovolémia – fase poliúrica da recuperação da LRA (diurese osmótica acompanhada de atraso na recuperação da função de reabsorção tubular) - hipotensão, taquicardia, pressão venosa jugular diminuída, desidratação cutâneo-mucosa</li> <li>• Hiponatremia dilucional – alterações neurológicas</li> <li>• Hipercalemia – alterações da condução cardíaca (arritmias potencialmente fatais), fraqueza muscular</li> <li>• Acidose metabólica (geralmente com aumento do hiato aniônico)</li> <li>• Hiperfosfatemia e hipocalcemia - Hiper ou hiporreflexia, parestesias periorais, câimbras, tetania - sinais de Chvostek e de Trousseau,</li> <li>• Desnutrição (hipercatabolismo)</li> <li>• Disfunção imunitária</li> <li>• Derrame pericárdico/pericardite</li> <li>• Anemia e diátese hemorrágica – hemorragias das mucosas, equimoses, trombocitopenia, anomalias da função plaquetar e dos fatores de coagulação – efeitos urêmicos diretos ou exacerbados por patologia coexistente (sépsis, DRC, doença hepática, coagulação intravascular disseminada)</li> </ul>

**Tabela 2. Manifestações clínicas e laboratoriais associadas à LRA. Adaptado de Longo e cols., Shin e cols. e Cumming e cols.<sup>5,13,14</sup>**

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma análise observacional retrospectiva baseada numa amostra de doentes adultos ( $\geq 18$  anos) internados no SMI/HUC no período de 1 de Janeiro a 30 de Junho de 2013 por falência de uma ou mais funções vitais e que foram submetidos a TSFR por LRA ou agudização de DRC. Por uma questão de simplificação de linguagem, sempre que a distinção não seja relevante para a interpretação do assunto abordado, “agudização de DRC” será referida de forma indiferenciada como LRA.

Por via de regra, o SMI é um serviço polivalente que trata doentes graves, com patologias diversas, mas sempre com falência de funções vitais. Durante o ano de 2013 foram tratados neste serviço 506 doentes, com uma taxa de mortalidade de 26,6%, um índice de gravidade SAPS II (*Simplified Acute Physiological Score II*) médio de  $41,8 \pm 15,3$  e uma taxa de ventilação artificial invasiva a rondar os 98%.

Foram solicitados ao Arquivo Central e analisados os processos clínicos dos 31 doentes que constituíram a amostra com recolha, de entre a informação disponível, dos dados considerados relevantes; esta informação foi completada ou confirmada, quando necessário, com a consulta dos processos eletrónicos relativos ao internamento no SMI no programa informático desse mesmo serviço ou com a informação disponível através do programa informático de gestão de informação clínica utilizado neste hospital (Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento). Os dados clínicos recolhidos incluíram a idade, género, peso, altura, motivo de admissão, índice de gravidade SAPS II, proveniência, comorbilidades e/ou problemas clínicos na admissão, uso de medicação com efeito potencialmente nefrotóxico ou de contraste imagiológico, duração do internamento e resultado, TSFR utilizada, necessidade de fármacos vasoativos, furosemida e ventilação artificial invasiva e complicações do quadro clínico. Com base nos dados recolhidos, foram apontadas as presumíveis causas primárias da LRA para cada um dos doentes.

O diagnóstico de LRA no SMI é essencialmente clínico, baseado no historial clínico prévio e na evolução clínica e laboratorial da doença atual durante o internamento, nomeadamente no que respeita a parâmetros como a creatininémia e o débito urinário horário, no contexto da situação pela qual são admitidos e da terapêutica efetuada, não obedecendo a nenhum critério ou classificação particular. Para este estudo, com base na análise dos registos da creatininémia, do débito urinário horário e da TSFR utilizada durante o período em que estiveram internados, os doentes foram classificados retrospectivamente segundo os critérios da classificação AKIN (Tabela 3) com determinação do momento do internamento em que cumpriram critérios diagnósticos.

Estadio AKIN	Critérios de creatininémia	Critérios de débito urinário
Estadio 1	Aumento da creatininémia em $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h $\geq 6$ h
	Aumento da creatininémia para 1,5-2x o valor de base	
Estadio 2	Aumento da creatininémia para 2-3x o valor de base	$< 0,5$ ml/kg/h $\geq 12$ h
	Aumento da creatininémia para $> 3$ x o valor de base	
Estadio 3	Creatininémia $\geq 4,0$ mg/dl no contexto de elevação aguda $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h $\geq 24$ h
		Anúria $\geq 12$ h

**Tabela 3. Classificação AKIN para a LRA. Adaptado de Mehta e cols.<sup>6</sup>**

O critério diagnóstico para a LRA proposto em 2005 pelo grupo AKIN consiste numa redução abrupta (num período de até 48 horas) da função renal definida por um aumento absoluto da creatininémia  $\geq 0,3$  mg/dl ou aumento percentual  $\geq 50\%$  (1,5 vezes a creatininémia sérica) ou redução do débito urinário com oligúria  $< 0,5$  ml/kg/h durante pelo menos 6 horas. A classificação nos diferentes estadios de gravidade decorre num período de tempo de uma semana.

Tal como na classificação RIFLE<sup>10</sup>, só um critério (creatininémia ou débito urinário) é necessário para a classificação, e deve ser utilizado aquele que conferir o estadio mais elevado de LRA.

O critério do débito urinário, apesar de menos fiável como critério independente por ser muito influenciado pelo estado de hidratação, uso de diuréticos e presença de obstrução foi incluído na classificação por ser um meio sensível e de aplicação relativamente fácil para a identificação destes doentes. A creatininémia pode sofrer elevações mesmo com débitos urinários considerados adequados e os seus níveis são influenciados, entre outros fatores, por alterações da volémia. Dada a influência desses fatores, a aplicação destes critérios deve ser feita à luz do contexto clínico e tanto quanto possível após obtenção de um adequado estado de hidratação e exclusão de obstrução do trato urinário e de outras causas reversíveis de diminuição do débito urinário, sendo este último aspeto essencial quando o diagnóstico é baseado apenas no critério débito urinário.

Nesta classificação, a utilização de TSFR é um critério para classificação como estadio 3 independentemente do estadio no momento do seu início devido à variabilidade nas indicações e momento ideal para a sua aplicação.

Para esse efeito, procurou-se identificar um valor de creatininémia base para cada doente, doseado até 6 meses antes da data de internamento do SMI e anterior ao início do quadro clínico que culminou com a sua admissão neste serviço. Apenas em 12,9%, correspondentes a



4 doentes com antecedentes de DRC, foi possível identificar um valor de creatininémia que pudesse ser considerado de acordo com estes critérios. Para os restantes 87,1% (n=27) em que tal não foi possível, foram utilizados os valores estimados calculados com base na fórmula MDRD simplificada [TFG estimada =  $186 \times (\text{creatininémia } [Cr_s]) - 1,154 \times (\text{idade}) - 0,203 \times (0,742 \text{ se sexo feminino}) \times (1,210 \text{ se raça negra})$ ], assumindo o valor de TFG de 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> correspondente ao limite inferior da normalidade, constantes de uma publicação resultante de uma conferência levada a cabo pelo grupo ADQI em 2002.<sup>10</sup>

Os valores do azoto ureico sérico não foram tidos em conta neste estudo pelo facto de este ser um indicador de função renal menos específico que a creatininémia<sup>10</sup> e provavelmente com menor valor informativo em doentes como os que compõem a amostra estudada, com grandes desvios em relação à fisiologia normal, e por não ser considerado nas classificações existentes.<sup>6,10,21</sup>

Ainda com base nestes dados, foram determinadas a duração da LRA no SMI e a qualidade da sua recuperação. Os critérios utilizados para definir recuperação da função renal foram o atingimento de creatininémia inferior à apresentada quando feito o diagnóstico e classificação e (recuperação parcial) ou inferior/não superior a uma elevação de 0,3 mg/dL acima da creatininémia de base assumida (recuperação completa), já sem necessidade de TSFR, exceção feita aos doentes com DRC, nos quais se considerou o cumprimento de qualquer um dos critérios antes descritos como recuperação parcial. A duração da LRA foi definida com base no número de dias com presença de critérios para diagnóstico pela classificação AKIN até cumprimento de algum dos critérios definidos para a recuperação ou até ao momento do falecimento ou alta do doente.

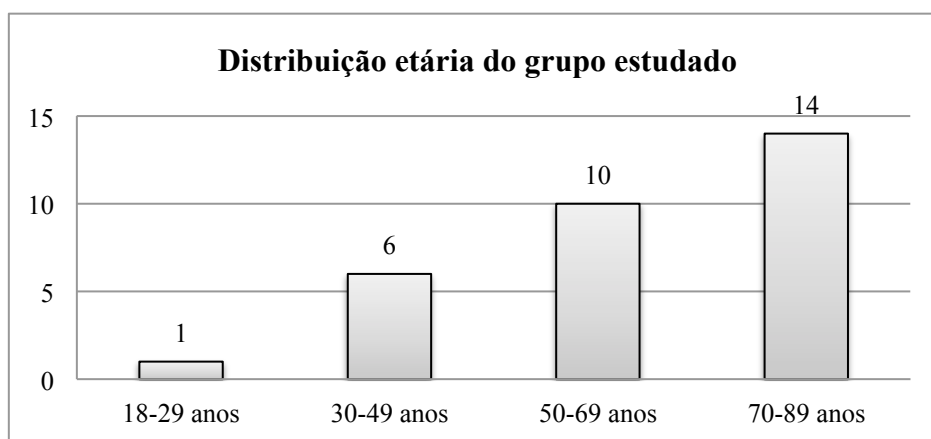
Os parâmetros colhidos e analisados encontram-se descritos nas tabelas 5 e 6 na secção Resultados.

Dada a natureza não intervencional do trabalho não foi solicitado consentimento informado, e o anonimato dos doentes que constituíram a amostra foi salvaguardado na apresentação dos dados analisados, encontrando-se estes referenciados nas tabelas acima referidas através de um número de ordem de 1 a 31.

Foi efetuada uma análise estatística descritiva sumária recorrendo ao Excel para Mac (Office 365 Universitários, Microsoft Corporation 2012, Redmond, WA, EUA). Para variáveis contínuas foram calculadas média e desvio-padrão, e ainda mediana no caso de seguirem uma distribuição não normal. As variáveis categóricas foram descritas através de percentagem.

## RESULTADOS

De entre os 262 doentes admitidos no SMI entre 1 de Janeiro e 30 de Junho de 2013, 59 doentes (22,5%) sofreram LRA em algum momento do internamento, 31 dos quais (11,8%) com necessidade de TSFR, constituindo estes últimos a amostra estudada. 38,7% (n=12) eram do sexo feminino e 19 (61,3%) do sexo masculino. A idade média da amostra foi de  $63,8 \pm 17,2$  anos, variando entre os 26 e os 88 anos, e a mediana de 68 anos. 45,2% (n=14) tinham 70 ou mais anos, 32,3% (n=10) entre 50 e 69 anos e apenas 21,5% (n=7) tinham idade inferior a 50 anos, 3,2% (n=1) com menos de 30 anos (Gráfico 1).



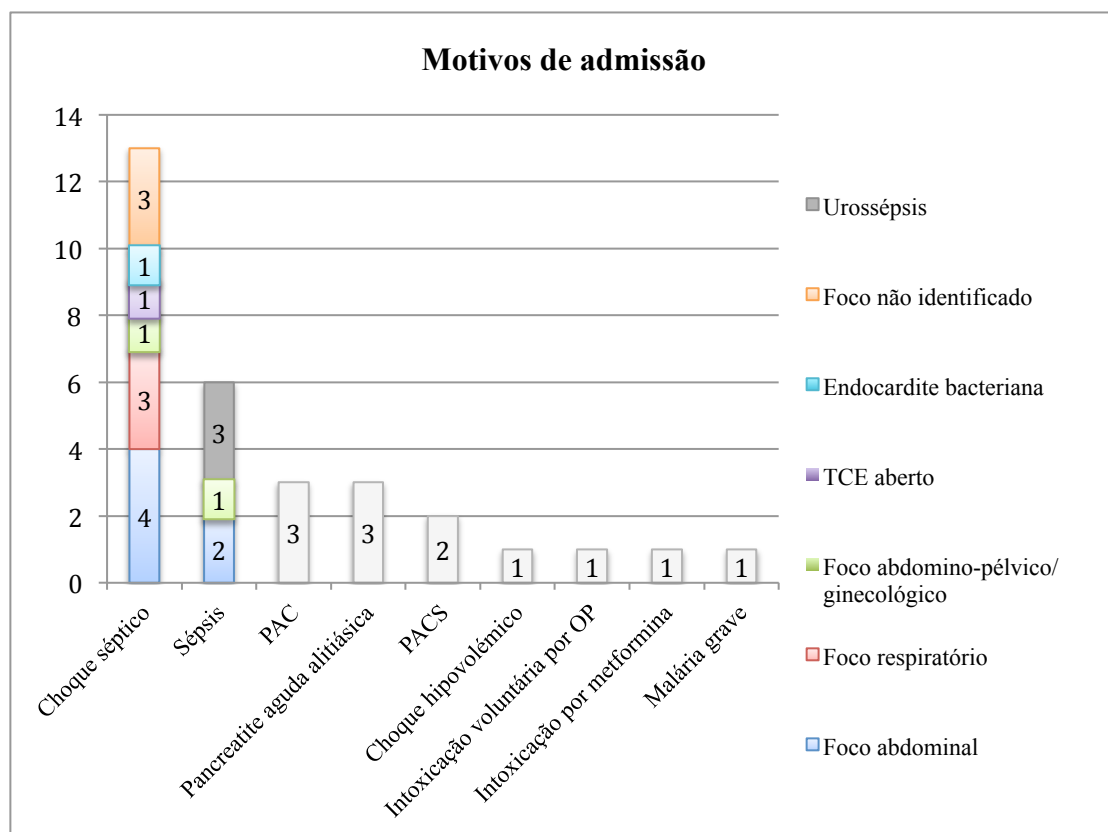
**Gráfico 1. Distribuição etária do grupo de doentes estudado.**

Em 13 doentes (41,9%), o motivo de admissão no SMI foi choque séptico e 6 doentes (19,3%) foram admitidos por sépsis; no gráfico 2 encontram-se descritos quais os pontos de partida em cada uma das situações.

2 doentes (3,2%) foram internados por pneumonia associada a cuidados de saúde (PACS), um deles em situação de imunodepressão devido a neoplasia hematológica, e 3 (9,7%) devido a pneumonia adquirida na comunidade (PAC), tratando-se 2 destes de doentes imunodeprimidos. Pancreatite aguda alitiásica necro-hemorrágica e choque hipovolémico na sequência de hemopneumotórax maciço iatrogénico foram os diagnósticos de admissão em 9,7% (n=3) e 3,2% (n=1) dos doentes, respetivamente; 9,7% (n=3) foram admitidos por

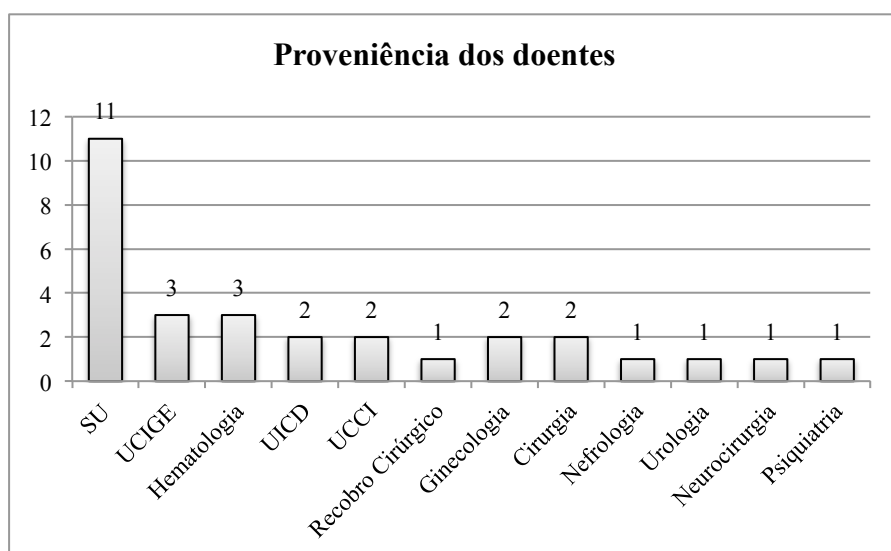
razões mais particulares: um por insuficiência respiratória grave após intoxicação voluntária por organofosforados, outro devido a malária com critérios de gravidade (parasitemia elevada - 12% - e envolvimento pulmonar com hipoxemia refractária à oxigenoterapia) e um terceiro por intoxicação por metformina associada a choque hipovolêmico por hemotórax iatrogênico (Gráfico 2).

A média do índice de gravidade SAPS II na amostra estudada foi de  $60,9 \pm 20$ , com uma mediana de 60, comparativamente à média de  $45,2 \pm 15,9$  e mediana 44 obtida para o conjunto dos 262 doentes internados durante o período em estudo.



**Gráfico 2. Motivos de admissão da população estudada.** PAC – pneumonia adquirida na comunidade; PACS – pneumonia associada aos cuidados de saúde; OP – compostos organofosforados; TCE – traumatismo cranioencefálico.

Mais de um terço dos doentes (35,5%, n=11) teve como proveniência o Serviço de Urgência deste hospital; os restantes encontravam-se em outros serviços/unidades, tendo necessitado de transferência para o SMI devido a agravamento do seu estado clínico (Gráfico 3).



**Gráfico 3. Proveniência dos doentes.** Dos 35,5% que tiveram como proveniência interna o Serviço de Urgência, 3 (9,7%) haviam sido transferidos do Centro Hospitalar Leiria-Pombal, 1 (3,2%) do Hospital Distrital da Figueira da Foz e os restantes 7 (22,6%) provinham do domicílio. 9,7% (n=3) encontravam-se internados na Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia (UCIGE) e outros tantos no Serviço de Hematologia, tendo necessitado de transferência para o SMI. Os restantes cerca de 45% vieram de outros 8 serviços deste Hospital em proporções menores: 2 (6,5%) da Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD), Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios (UCCI), recobro do Bloco Operatório, Ginecologia e Cirurgia, e 1 (3,2%) dos Serviços de Nefrologia, Urologia, Neurocirurgia A e Psiquiatria. SU- Serviço de Urgência; UCIGE – Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia; UICD – Unidade de Internamento de Curta Duração; UCCI – Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios.

Em relação aos antecedentes patológicos e problemas clínicos destes doentes no momento de admissão no SMI destacam-se a diabetes mellitus em 13 doentes (41,9%), a HTA em 12 (38,7%) e a obesidade em 11 doentes (35,5%). 8 (25,8%) doentes tinham DRC documentada, 1 dos quais em programa de hemodiálise e outro em diálise peritoneal. Também 7 dos 31 doentes (22,6%) sofriam de doença neoplásica activa, 5 (16,1%) do foro hematológico, 1 (3,2%) do foro ginecológico e 2 (6,5%) com neoplasia do cólon, 1 deles concomitante com neoplasia hematológica (mieloma múltiplo); 7 doentes (22,6%) tinham antecedentes de doença hepática crónica, e um doente (3,2%) sem esses mesmos antecedentes foi admitido no SMI com sinais de isquémia hepática aguda. 7 indivíduos (22,6%) sofriam de insuficiência cardíaca crónica, 4 dos quais (12,9%) com fibrilhação auricular e um (3,2%) com *flutter* auricular; 4 doentes (12,9%) encontravam-se em situação de imunossupressão por neoplasia hematológica e 3 no contexto de transplante de órgão sólido (9,7%). 16,1% (n=5) tinham sido submetidos recentemente a cirurgia abdominal em contexto de ventre agudo. Também 16,1%

(n=5) apresentavam, entre outras comorbilidades, condições contribuintes para hipovolémia: 9,7% (n=3) com hemorragia, 6,4% (n=2) com diarreia e 3,2% (n=1) com vômitos incoercíveis. Cerca de metade dos doentes (51,6%, n=16) já apresentavam na admissão valores de creatina cinase (CK) compatíveis com rabdomiólise no contexto clínico pelo qual se encontravam hospitalizados ou recorreram ao SU.

As restantes comorbilidades e problemas clínicos registados encontram-se descritas, para cada doente, nas tabelas 5 e 6 presentes no final desta secção.

No que respeita à medicação de ambulatório destes doentes, 4 doentes (12,9%) faziam terapêutica anti-hipertensiva com antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA), 2 deles em associação com hidroclorotiazida e outro de forma isolada; outros 4 doentes (12,9%) faziam uso de IECA, um de forma isolada e 2 em associação com furosemida; um doente estava medicado concomitantemente com IECA, ARA e hidroclorotiazida. No total, cerca de um terço dos doentes (32,3%, n=10) faziam terapêutica diurética, 6 deles com furosemida, 3 com hidroclorotiazida e 1 com metolazona.

Em relação a AINE, havia registo de apenas um doente com este tipo de fármaco na sua medicação habitual.

Relativamente a terapêutica de imunossupressão, 3 doentes (9,7%) faziam uso de ciclosporina no contexto de transplante de órgãos sólidos, um deles (3,2%) em associação com everolimus. Um doente (3,2%) encontrava-se em tratamento com ciclofosfamida no contexto de mieloma múltiplo.

No que respeita ao uso de antibióticos potencialmente nefrotóxicos, em 12,9% dos doentes (n=4) havia registo de utilização recente de vancomicina. A colistina foi utilizada em 2 doentes (6,4%), num deles em dois momentos diferentes do internamento no SMI: no primeiro em simultâneo com vancomicina e numa segunda ocasião concomitantemente com amicacina. Durante o internamento no SMI, 2 doentes (6,4%) necessitaram de antibioterapia

com amicacina, e outros 2 (6,4%) fizeram gentamicina no serviço onde se encontravam internados antes da sua transferência.

Dos doentes que tinham sido expostos a produtos de contraste imagiológico numa janela temporal próxima da altura em que desenvolveram LRA, 19,3% (n=6) efectuaram o exame nas 24 a 72 horas anteriores à admissão, sendo que destes apenas 1 doente tinha ainda valores considerados normais de creatininémia e outro, além do dia anterior à admissão, voltou a ser exposto a contraste iodado no dia em que foi admitido no SMI. 16,1% (n=5) realizaram exame contrastado no dia em que foram admitidos no SMI, e um deles novamente ao 4º dia. Um doente efectuou exame contrastado no dia seguinte ao da admissão no SMI, tendo apenas sido verificado aumento da creatininémia ao 4º dia de internamento.

Na tabela 4 estão sumariadas as principais comorbilidades e fatores de risco para LRA identificados.

<b>A. Comorbilidades</b>		<b>B. Outros fatores de risco</b>	
<b>DM</b>	41,9% (13)	<b>Imunossupressão</b>	22,6% (7)
<b>HTA</b>	38,7% (12)	• <b>Por doença</b>	12,9% (4)
<b>Obesidade</b>	35,5% (11)	• <b>Farmacológica</b>	9,7% (3)
<b>DRC</b>	25,8% (8)	<b>Cirurgia abdominal recente</b>	16,1% (5)
<b>Neoplasia ativa</b>	22,6% (7)	<b>Condições predisponentes a hipovolémia</b>	16,1% (5)
• <b>Hematológica</b>	16,1% (5)	• <b>Hemorragia</b>	9,7% (3)
• <b>Ginecológica</b>	3,2% (1)	• <b>Diarreia</b>	6,4% (2)
• <b>Cólon</b>	6,4% (2)	• <b>Vómitos</b>	3,2% (1)
<b>Doença hepática crónica</b>	22,6% (7)	<b>Rabdomiólise</b>	51,6% (16)
<b>Insuficiência cardíaca crónica</b>	22,6% (7)	<b>ARA/IECA</b>	25,8% (8)
		<b>Diuréticos</b>	32,3% (10)
		<b>AINE</b>	3,2% (1)
		<b>Antibióticos</b>	22,6% (7)
		<b>Vancomicina</b>	12,9% (4)
		<b>Colistina</b>	6,4% (2)
		<b>Aminoglicosídeos</b>	12,9% (4)
		<b>Contraste imagiológico</b>	38,7% (12)

Tabela 4. Principais comorbilidades e fatores de risco para LRA dos doentes da amostra estudada.

A. Comorbilidades; B. Outros fatores de risco.

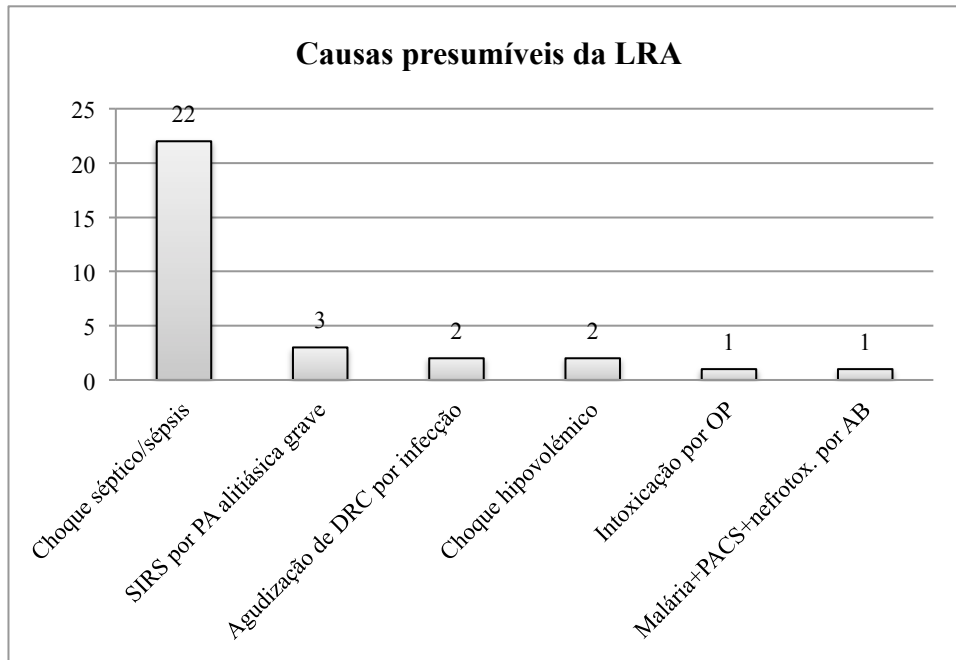
Nesta amostra, houve 2 grandes grupos de doentes com declínio agudo da função renal: os que tinham função renal prévia presumivelmente normal e os que já tinham DRC documentada.

A principal causa primária presumível de deterioração aguda da função renal em ambos os grupos foi o choque séptico/sépsis, em 71% dos doentes (n=22) (Gráfico 4). Deste conjunto de doentes, 9 apresentavam outros fatores associados a um maior risco de LRA: 5 com utilização prévia de agentes nefrotóxicos (antibióticos e imunossupressores) e 5 com condições clínicas predisponentes para depleção de volume (vómitos, diarreia e hemorragia).

Em 3 casos (9,7%), os doentes apresentavam pancreatite aguda alitiásica grave com desenvolvimento de SIRS; 2 doentes (6,4%) sofreram agudização de DRC em contexto de infeção, sendo que um deles estava medicado com dois imunossupressores.

Dos restantes, um terá tido como causa provável da LRA a intoxicação por compostos organofosforados pela qual necessitou de internamento no SMI, e dois doentes terão desenvolvido LRA na sequência de choque hipovolémico, um dos quais na sequência de laceração iatrogénica da veia subclávia em doente com hiperlactacidémia grave provocada por intoxicação por metformina. Finalmente, o caso com o motivo de internamento mais invulgar (malária grave) teve um primeiro episódio de LRA ao 9º dia de internamento, provavelmente no contexto das alterações provocadas pela própria malária, de possível nefrotoxicidade associada à vancomicina que iniciou de forma empírica por suspeita de PACS por MRSA, e pelos efeitos nocivos do estado infeccioso grave que apresentava. Após identificação de *Acinetobacter baumannii* e *Escherichia coli* como responsáveis pela PACS iniciou antibioterapia com colistina, possivelmente associada ao desenvolvimento de novo episódio de LRA 18 dias depois.





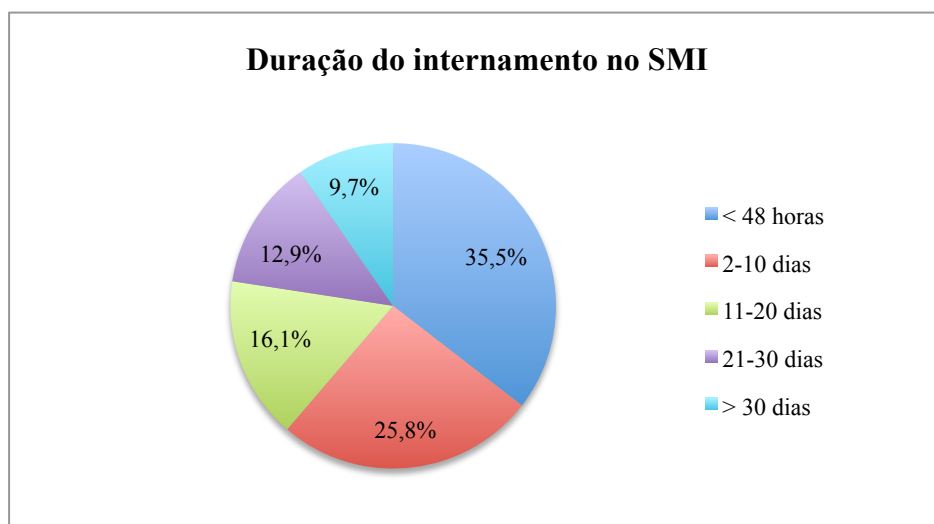
**Gráfico 4. Prováveis causas tidas como principais determinantes da LRA nos doentes da amostra estudada.** 35% dos doentes (n=11) tinham, além da provável causa principal, outros fatores de risco inerentes ao quadro clínico em curso com possível contribuição, nomeadamente nefrotoxicidade por antibióticos, imunossuppressores ou associada a rabdomiólise e condições favorecedoras de hipovolémia (vómitos, diarreia e hemorragia). AB – antibióticos; DRC – doença renal crónica; OP – compostos organofosforados; PA – Pancreatite aguda; PACS – Pneumonia associada aos cuidados de saúde; SIRS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica; UCCI – Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios.

A duração média de internamento, assumindo um tempo de internamento de um dia para os doentes que não atingiram as 24 horas de internamento, foi de  $12,0 \pm 16,1$  dias, e a mediana 5 dias. Em 35,5% dos casos (n=11), o internamento teve uma duração inferior a 48 horas; 25,8% (n=8) estiveram internados durante 2 a 10 dias, 16,1% (n=5) durante 11 a 20 dias e 12,9% (n=4) durante 21-30 dias. Apenas 9,7% (n=3) tiveram internamento mais prolongado, com duração superior a 30 dias (Gráfico 5). O doente com internamento mais prolongado permaneceu no serviço durante 78 dias, tendo o internamento mais curto no grupo estudado durado apenas 12 horas.

A creatininémia média à admissão foi de  $2,93 \pm 1,76$  mg/dl (mínima 0,68 e máxima 7,94 mg/dl).

28 dos 31 doentes da amostra (90,3%) foram considerados neste estudo como tendo apresentado LRA no primeiro dia de internamento no SMI, 26 dos quais através do cumprimento de critérios para LRA, segundo a classificação AKIN, nesse mesmo dia. Desses

26, 5 apenas cumpriam critérios de creatininemia, 1 apenas critérios de débito urinário, e 20 cumpriam critérios em cada um dos parâmetros. Os doentes números 6 e 8, ambos admitidos por pancreatite aguda alitiásica grave, apesar de só terem vindo a apresentar critérios, tanto de creatininemia como de débito urinário, e terem iniciado HDFVVC apenas entre o terceiro e o quinto dia, foram também considerados como tendo LRA desde o dia em que foram admitidos por já terem apresentado LRA poucos dias antes, durante o período em que estiveram na UCIGE antes da transferência para o SMI.



**Gráfico 5. Duração do internamento no SMI.**

Apenas 3 doentes (9,7%) não apresentaram critérios para serem considerados como tendo LRA no dia da admissão. O doente número 11, não cumprindo critérios de creatininemia até ao quinto dia, apresentou oligúria marcada (0,2 mL/kg/h) no dia após a admissão, dia a partir do qual foi considerado, neste estudo, como tendo LRA. O doente número 14 apresentou oligúria transitória com resolução rápida ao longo do primeiro dia com a terapêutica de suporte iniciada e mantida nos dias subsequentes, pelo que o dia considerado como de início da LRA foi o nono dia de internamento, quando apresentou critérios de creatininemia. O doente número 31 também só veio a apresentar critérios de creatininemia ao 10º dia, sem diminuição significativa do débito urinário até ao 9º dia de internamento.

Em 2 doentes (6,4%) foi identificado mais do que um período de elevação da creatininémia durante o internamento. O doente número 31, admitido por malária grave, apresentou um primeiro episódio de LRA com início ao 10º dia, do qual recuperou ao fim de 9 dias, e um segundo ao 37º dia, sem reflexo significativo no débito urinário, com duração de 14 dias. A doente 9, admitida por urossépsis, recuperou da LRA evidenciada nos 2 primeiros dias, voltando a apresentar critérios para LRA ao 7º dia de internamento que se mantiveram durante 8 dias.

No grupo de doentes estudado, para cada episódio de LRA, na altura em que apresentaram critérios para diagnóstico todos se enquadraram inicialmente nos estadios 2 ou 3 da classificação AKIN à exceção do doente 24, que até iniciar HDFVVC ao 2º dia se enquadrava no estadio 1, e do doente 31, que no seu segundo episódio tinha de início critérios para ser classificado como estadio 1, mas veio a atingir o estadio 3 por ter realizado hemodiálise dias depois. Independentemente da classificação inicial, todos atingiram o estadio 3 da classificação AKIN na medida em que todos vieram a realizar TSFR, a grande maioria com início nas primeiras 48 horas após a admissão ou após observação de valores elevados da creatininémia ou débito urinário reduzido.

Em relação a medidas terapêuticas de suporte, além da fluidoterapia, nutrição e outras impostas pelo quadro clínico, a administração de pelo menos um tipo de amina vasopressora foi necessária em todos os doentes da amostra para suporte hemodinâmico: em 74,2% (n=23) foram utilizadas dopamina e noradrenalina, apenas noradrenalina em 19,3% (n=6) e apenas dopamina em 3,2% (n=1). Em apenas um doente foi necessária, além de dopamina, a administração de dobutamina. 80,6% (n=25) necessitaram de furosemida na tentativa de otimizar o débito urinário.

Todos os indivíduos incluídos na amostra realizaram TSFR em algum momento do internamento, correspondendo a cerca de metade (52,5%) do total de 59 doentes que sofreram

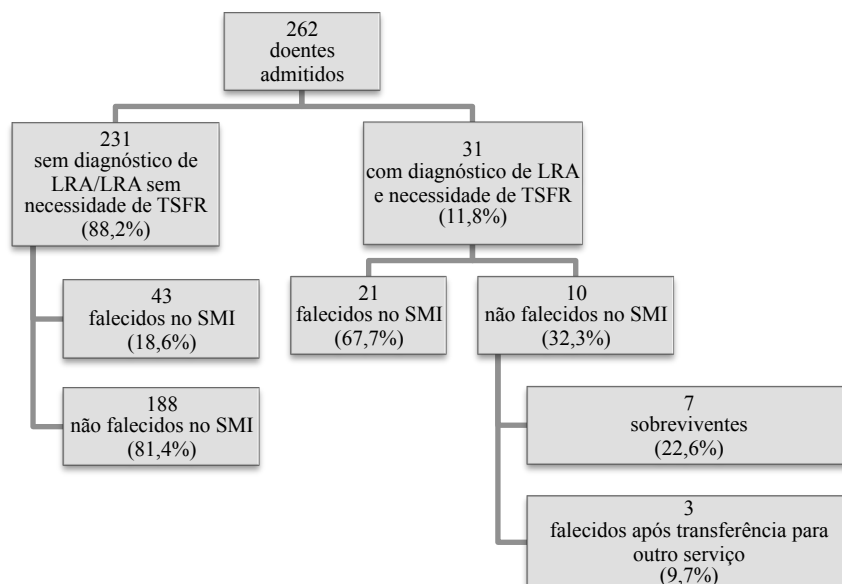
LRA durante o internamento no SMI nesse período. 77,4% (n=24) realizaram apenas hemodiafiltração veno-venosa contínua (HDFVVC) e 7 doentes (22,6%) foram submetidos a ambas as modalidades; 3 realizaram inicialmente hemodiálise, dois deles ainda antes da admissão no SMI e todos com necessidade de substituição por HDFVVC logo no primeiro dia de internamento, e 4 iniciaram a TSFR com HDFVVC (um deles antes da admissão no SMI) tendo entretanto atingido estabilidade hemodinâmica suficiente para prosseguir com hemodiálise.

A duração média da LRA durante o internamento no SMI na amostra estudada foi de 7,45 ± 7,95 dias, com uma mediana de 4 e variando entre 1 e 31 dias.

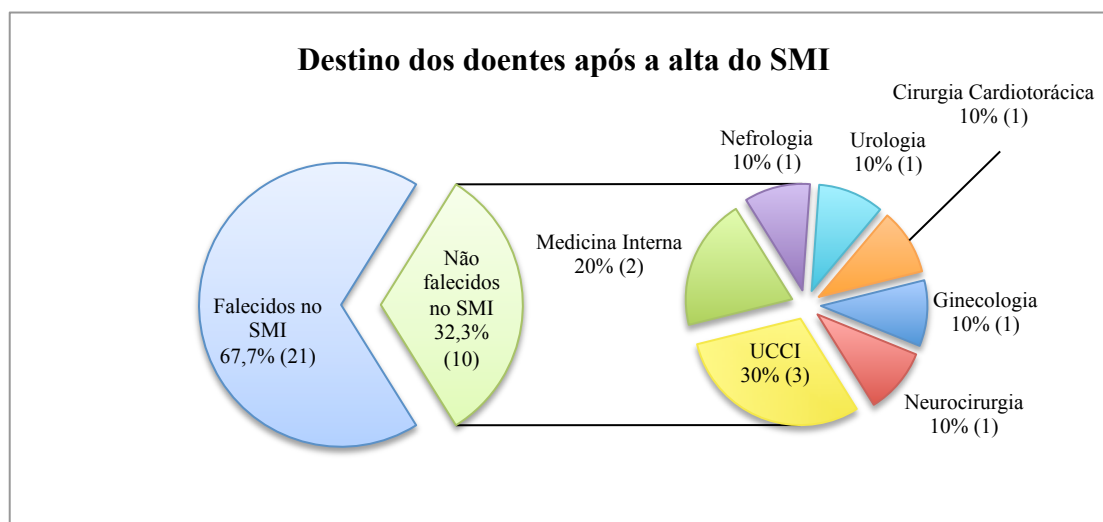
Em um terço dos 33 episódios registados (33,3%, n=11) a duração da LRA no SMI foi de apenas 1 dia em virtude de os respetivos doentes terem falecido antes de completar 48 horas de internamento. Perto de um terço (30,3%, n=10) duraram entre 2 dias a uma semana, e episódios com durações superiores (8 a 14 dias e mais de duas semanas) foram observados em proporções iguais (18,2%, n=6) perfazendo 36,4%, em contraste com os 63,6% de episódios com duração até uma semana.

A mortalidade global do SMI no período de tempo definido situou-se nos 24% (n=64). A mortalidade da amostra estudada foi de 67,7% (n=21) (Diagrama 2), e os doentes que para ela contribuíram corresponderam a cerca de um terço (33,2%) da mortalidade global. Os restantes 10 (32,3%) tiveram alta com transferência para outros serviços (Gráfico 6), tendo 3 (9,7%) falecido nesses mesmos serviços.

De várias complicações associadas ao quadro clínico desenvolvidas por estes doentes, destacaram-se, pela sua frequência e relevância clínica, infecções nosocomiais em 22,5% (n=7) dos doentes, nomeadamente pneumonias por *A. baumannii* multirresistente, MRSA e *P. aeruginosa*. Num dos casos, além de infeção respiratória, a situação clínica complicou-se também com celulite dos membros inferiores e da parede abdominal lateral.



**Diagrama 2. Resultados relativos à mortalidade nos doentes admitidos no SMI durante o período em estudo.** Do grupo estudado, 21 dos 31 doentes (67,7%) vieram a falecer no SMI; outros 3 doentes (9,7%), tendo recuperado o suficiente para ter alta do serviço, acabaram por falecer no serviço para onde foram transferidos. 7 (22,6%) doentes sobreviveram e tiveram alta do serviço para onde haviam sido transferidos.



**Gráfico 6. Destino após alta dos doentes não falecidos no SMI.** Após a alta do SMI, os serviços de Nefrologia, Urologia, Cirurgia Cardiotorácica, Ginecologia e Neurocirurgia receberam, cada, um doente (3%). Para a UCCI (Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios) tiveram alta 3 doentes (9,7%); os restantes 2 (7%) foram transferidos para uma das 5 enfermarias de Medicina Interna deste hospital.

9,7% (n=3) atingiram, já depois da admissão valores de CK compatíveis com rabdomiólise; 6,4% (n=2) dos doentes, sem doença hepática prévia conhecida, desenvolveram disfunção hepática aguda; 5 doentes (16,1%) desenvolveram coagulopatia, 2 dos quais por coagulação intravascular disseminada.

Um doente (3,2%) desenvolveu síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) em contexto de choque séptico.

A disfunção múltipla de órgão (DMO) foi uma complicação do quadro clínico transversal a todos os doentes, dado que todos apresentaram falência de pelo menos duas funções orgânicas: todos necessitaram de ventilação artificial invasiva devido a insuficiência respiratória logo no momento da admissão, se não vinham já nessa mesma condição, todos vieram a desenvolver LRA e todos apresentaram instabilidade hemodinâmica reveladora de disfunção cardiovascular, demonstrada pela necessidade de suporte aminérgico mais ou menos agressivo e continuado. Além destas funções, vários doentes apresentaram ainda alterações do estado de consciência e da função hepática.

A creatininemia média ao momento da alta ou do falecimento foi de  $1,97 \pm 0,99$  mg/dL, com mediana de 1,70 mg/dl (mínima 0,66, máxima 4,42).

Relativamente à recuperação da função renal, há a diferenciar dois grupos distintos de doentes. Dos 23 que não tinham DRC prévia, 13 (56,5%) não recuperaram função renal; destes, 10 (83,3%) faleceram antes de haver qualquer evidência, pelos valores da creatininemia, de recuperação da função renal, 2 (16,6%) tiveram alta sem cumprir os critérios definidos neste estudo (embora estivessem a progredir analiticamente nesse sentido) e um doente (4,3%) apesar de ter um valor compatível com recuperação pelos critérios definidos para este aspeto, não terá recuperado uma vez que se encontrava ainda sob HDFVVC, desde há 7 dias, quando faleceu no SMI. 13,0% (n=3) dos doentes sem DRC tiveram recuperação completa da função renal durante o internamento no SMI. Os restantes 30,4% (n=7) deste primeiro grupo recuperaram parcialmente, tendo quase metade deles (42,3%, n=3), apesar disso, falecido antes de reunir condições para ter alta. Um destes 3

doentes, o doente 20, tinha já recuperado da LRA ao 15º dia de internamento, quando a creatininémia voltou a subir para 1,5 vezes o valor de base no dia em que este veio a falecer.

Todos os 8 doentes com DRC, considerados para este parâmetro como um grupo à parte, também recuperaram função renal na medida em que houve regressão dos valores de creatininémia pelo menos para níveis inferiores aos que apresentavam à admissão, e em mais de metade deles (62,5%, n=5) para valores inferiores ou muito próximos do valor de creatininémia considerado como base. No entanto, a recuperação foi apenas considerada como parcial.

Doente	Género Idade	Motivo de internamento Proveniência	Comorbilidades/problemas clínicos na admissão	Fatores de risco para LRA <sup>1</sup> : Medicação potencialmente nefrotóxica Contraste imagiológico	Causa presumível da LRA
1	F/54	PAC a <i>Streptococcus pneumoniae</i> e H1N1 UICD - 2 dias (Proveniência externa - SU do Hospital Distrital da Figueira da Foz)	Leucemia mieloblástica aguda de novo com aplasia medular e pancitopenia grave Obesidade grau I Flutter auricular		Choque séptico
2	M/73	Choque séptico após quimioterapia em doente imunodeprimido Hematologia - 39 dias	Dislipidémia Insuficiência cardíaca HTA DM Linfoma não Hodgkin B difuso de grandes células estágio IV A (envolvimento gástrico e cerebral) Pancitopenia com neutropenia febril Pneumonia por <i>A. baumannii</i> multirresistente Diarreia com muco <i>C. Difficile</i> negativa	ARA	Choque séptico Diarreia
3	M/69	Choque séptico com foco desconhecido, associado a DMO UICD - 2 dias	DRC DM Nefropatia diabética Rabdomiólise Leucopenia e trombocitopenia agudas	Contraste* (admissão)	DRC agravada por choque séptico
4	M/68	PACS em doente aplasiado após quimioterapia Hematologia - 20 dias	Leucemia linfoblástica aguda B Pancitopenia Hiperuricémia Nódulos supra-renais	Ibuprofeno Vancomicina	Choque séptico Nefrotoxicidade por vancomicina
5	M/88	Choque séptico na sequência de peritonite por perfuração de ansa do delgado SU	Fibrilhação auricular com pacemaker DRC DM Isquémia intestinal Obesidade grau I	Metolazona Contraste* (admissão)	DRC agravada por choque séptico
6	M/26	Pancreatite aguda alitiásica necro-hemorrágica UCIGE - 12 dias	Etilismo e hepatopatia alcoólica Hipertrigliceridémia Obesidade grau II	Contraste (Dia seguinte à admissão)	SIRS por pancreatite aguda alitiásica grave
7	M/33	Choque séptico na sequência de PAC a H1N1 não tratada SU	História de toxicod dependência Hepatite C crónica agudizada Rabdomiólise		Choque séptico
8	M/48	Pancreatite aguda alitiásica necro-hemorrágica com DMO UCIGE - 3 dias	Polipose cólica Obesidade grau II Etilismo crónico Esteatose hepática Rabdomiólise Insuficiência cardíaca aguda	Contraste* (admissão+4º dia)	SIRS por pancreatite aguda alitiásica grave
9	F/77	Urossépsis com ponto de partida em pielonefrite aguda direita de aparente origem obstrutiva Urologia - 3 dias	DPOC DM Hemorragia digestiva por provável coagulopatia de consumo Colectomia total em 2007 por neoplasia do ângulo hepático e recto-sigmóide Rabdomiólise		Choque séptico (urossépsis) Hemorragia digestiva
10	M/64	PAC grave a <i>E.coli</i> em doente imunodeprimido SU	DRC DM DPOC com enfisema pulmonar Transplante cardíaco há ano e meio por miocardiopatia dilatada	Furosemida Ciclosporina Everolimus	DRC agravada por infeção Nefrotoxicidade por ciclosporina e everolimus
11	M/35	Intoxicação voluntária por organofosforados SU	Psicose esquizofrénica Etilismo Rabdomiólise		Compostos organofosforados e derivados do petróleo
12	M/70	Choque séptico refractário após cirurgia por ventre agudo oclusivo com perfuração e peritonite em imunodeprimido Cirurgia B - 1 dia	DRC em programa de hemodiálise Mieloma múltiplo ISS 3 Amiloidose Pós-operatório precoce de ventre agudo oclusivo por neoplasia do cólon descendente complicado de perfuração e peritonite Rabdomiólise	Furosemida Ciclofosfamida	DRC agravada por choque séptico refractário Nefrotoxicidade por ciclofosfamida



(cont.)

Doente	Género Idade	Motivo de internamento Proveniência	Comorbilidades/problemas clínicos na admissão	Fatores de risco para LRA <sup>1</sup> : Medicação potencialmente nefrotóxica Contraste imagiológico	Causa presumível da LRA
13	F/39	Urossépsis com ponto de partida em pionefroscopia do enxerto renal Nefrologia - 2 dias	Beta-talassémia <i>major</i> Hepatite C crónica HTA Cardiomegalia DRC secundária a glomerulonefrite membranoproliferativa Transplante renal com disfunção crónica e nefrostomia do enxerto, em programa de diálise peritoneal	Ciclosporina Amicacina	DRC agravada por choque séptico (urossépsis)
14	M/50	Choque séptico na sequência de politraumatismo com TCE grave (fractura craniana exposta com perda de substância óssea e massa encefálica) Neurocirurgia A - 8 dias	TCE grave com contusão cerebral com focos hemorrágicos, fractura craniana com afundamento e fracturas craniofaciais múltiplas, hemiplegia, hemorragia subaracnoideia, hemossinus e hemotímpano Desidratação Rabdomiólise DM HTA	Vancomicina Colistina Amicacina	Choque séptico Nefrotoxicidade por rabdomiólise e antibióticos (vancomicina+colistina e amicacina+colistina)
15	F/77	Choque séptico com ponto de partida em deiscência de anastomose ileo-cólica no pós-operatório de colecistectomia de urgência com hemicolectomia direita incidental UCCI - 1 dia Cirurgia B - 1 dia	Angina de peito Miocardiopatia inespecífica DM Antecedentes de AVC Hipotiroidismo Obesidade grau II Trombocitopenia Úlcera gástrica Adenocarcinoma do cólon ascendente T3N1B Pós-operatório de colecistite aguda com hemicolectomia direita incidental Deiscência precoce da anastomose ileo-cólica PAC	Furosemida Contraste (2 dias antes da admissão)	Choque séptico
16	M/72	Choque séptico por PACS em imunodeprimido SU	Insuficiência cardíaca Insuficiência respiratória parcial crónica Bronquiectasias com infeção a <i>Pseudomonas</i> multissensível Hipertensão pulmonar Transplante renal há 12 anos por doença poliquística hereditária do rim Fibrilhação auricular Trombofilia	Furosemida Ciclosporina	Choque séptico refractário Nefrotoxicidade por ciclosporina
17	M/49	Choque séptico na sequência de endocardite bacteriana UCIGE - 8 dias	HTA DM Obesidade grau III SAOS Encefalomalácia temporal direita (TCE na infância) Hepatopatia crónica agudizada Rabdomiólise	Gentamicina	Choque séptico
18	M/64	Choque hipovolémico após hemopneumotórax iatrogénico SU (Proveniência externa - SU do Centro Hospitalar Leiria-Pombal)	DM Ascite por cirrose hepática Derrame pleural por pneumonia nosocomial a <i>P. aeruginosa</i> Perfuração iatrogénica (dreno torácico) do lobo superior do pulmão esquerdo com hemopneumotórax maciço Rabdomiólise	Contraste* (dia anterior à admissão)	Choque hipovolémico

(cont.)

Doente	Género Idade	Motivo de internamento Proveniência	Comorbilidades/problemas clínicos na admissão	Fatores de risco para LRA <sup>1</sup> : Medicação potencialmente nefrotóxica Contraste imagiológico	Causa presumível da LRA
19	M/65	PACS Psiquiatria - 9 dias	HTA Etilismo crónico Hepatopatia alcoólica Dislipidémia Obesidade grau I Rabdomiólise		Choque séptico
20	M/52	Pancreatite aguda alitiásica necro-hemorrágica SU	Esteatose hepática Obesidade grau I Etilismo	Contraste* (admissão)	SIRS por pancreatite aguda alitiásica grave
21	M/85	Choque séptico na sequência de peritonite por diverticulite perfurada Recobro Cirúrgico	HTA DM DRC Diverticulose cólica	Contraste* (admissão)	DRC agravada por choque séptico refractário
22	F/86	Sépsis na sequência de colecistite e obstrução da via biliar por <i>Ascaris lumbricoides</i> UCCI - 1 dia	Insuficiência cardíaca Rabdomiólise Pós operatório precoce de colecistite aguda litiásica e colangite com dilatação e obstrução biliar por <i>Ascaris lumbricoides</i> Sequelas de enfartes cerebrais, leucoencefalopatia arteriopática e discreta atrofia cortical fronto-parietal	Furosemida Contraste* (dia anterior à admissão)	Sépsis/choque séptico
23	F/59	Choque séptico sem foco identificado em doente com neutropenia febril pós- quimioterapia Hematologia - 20 dias	Intercorrência infecciosa sem foco aparente (pulmonar?) Diarreia purulenta <i>C. Difficile</i> negativa Mucosite intestinal Fibrilhação auricular Rabdomiólise Pseudo-tumor cerebral associado à tretinoína	Vancomicina	Choque séptico refractário Nefrotoxicidade por quimioterapia e vancomicina
24	F/82	Sépsis e insuficiência respiratória após ventre agudo UCCI - 7 dias	HTA Dislipidémia Gota Cirose hepática micronodular Pós-operatório precoce de ventre agudo por pancreatite aguda litiásica e colecistite aguda perfurada	ARA + HCTZ	Choque séptico
25	F/71	Urossépsis na sequência de uropatia obstrutiva bilateral Recobro Cirúrgico	HTA História de AVC Litíase uretérica bilateral Quistos parapiélicos no rim esquerdo Isquémia hepática aguda Rabdomiólise Intoxicação por metazolol na sequência de cólica renal Insuficiência cardíaca Cardiomegália	ARA + HCTZ Contraste (dia anterior à admissão)	Choque séptico (urossépsis)
26	F/76	Choque séptico refractário por PAC SU	DM DRC Bronquite crónica Sarcoidose Sequelas de AVC isquémico, sem défices Osteoporose Rabdomiólise	IECA Furosemida	DRC agravada por choque séptico refractário
27	F/76	Choque hipovolémico e acidémia metabólica hiperlactacidémica grave devida a intoxicação por metformina SU (Proveniência externa - SU do Centro Hospitalar Leiria- Pombal)	Insuficiência cardíaca DM HTA Obesidade grau II Aterosclerose Pneumonia adquirida na comunidade Hemotórax direito com choque hipovolémico por laceração da veia subclávia na colocação de cateter venoso central Rabdomiólise	IECA Furosemida	Intoxicação por metformina Choque hipovolémico

(cont.)

Doente	Género Idade	Motivo de internamento Proveniência	Comorbilidades/problemas clínicos na admissão	Fatores de risco para LRA <sup>1</sup> : Medicação potencialmente nefrotóxica Contraste imagiológico	Causa presumível da LRA
28	F/66	Choque séptico na sequência de quadro de vômitos incoercíveis com 2 semanas de evolução, com aparentes episódios suboclusivos Ginecologia - 17 dias	HTA Carcinoma do endométrio IIIC Vômitos incoercíveis Episódios suboclusivos Rabdomiólise Gastropatia atrófica Hérnia do hiato Insuficiência cardíaca	IECA Contraste* (dia anterior à admissão)	Choque séptico Vômitos incoercíveis
29	M/87	PAC bilateral com SDRA SU	DRC Colestase Hipertrofia benigna da próstata Fibrilhação auricular Insuficiência cardíaca por IM grave	Furosemida	DRC agudizada em contexto de infeção
30	F/78	Sépsis com ponto de partida abdominal no contexto de amputação abdomino-perineal Ginecologia - 35 dias	HTA DM Dislipidemia DPOC Obesidade grau II Recidiva local de carcinoma epidermóide da vulva Amputação abdomino-pélvica com reconstrução pélvica e confecção de colostomia 3 meses antes Necrose da colostomia e infeção da ferida cirúrgica	ARA+HCTZ+IECA Gentamicina Contraste (2 dias antes da admissão)	Choque séptico Nefrotoxicidade por aminoglicosídeo
31	M/40	Malária a <i>Plasmodium falciparum</i> com critérios de gravidade SU (Proveniência externa - SU do Centro Hospitalar Leiria-Pombal)	HTA Tabagismo Etilismo Esteatose hepática Obesidade grau I	Vancomicina Colistina	1º - Rabdomiólise e instabilidade hemodinâmica associadas a malária, PACS, nefrotoxicidade por vancomicina 2º - Nefrotoxicidade por colistina

**Tabela 5. Caracterização geral dos doentes e causas presumíveis da LRA.**

“Comorbilidade” foi definida como condição patológica presente à data de admissão no SMI, crónica ou mais aguda, neste último caso correspondendo a condições directa ou indirectamente ligadas ao motivo de internamento no SMI, como por exemplo intercorrências do internamento de proveniência.

“Medicação potencialmente nefrotóxica” diz respeito a fármacos da medicação habitual de ambulatório ou administrados durante internamento prévio com potencial desencadeante e/ou agravante de LRA.

“Uso de contraste imagiológico” foi definido como prévio ou já após evidência de LRA, sendo “prévio” definida como nas 24-72 h anteriores à detecção – a maioria destes doentes apresentavam já LRA (\*), surgida no serviço em que se encontravam quando efectuaram exame contrastado (os que fizeram o exame no dia em que foram admitidos no serviço).

ARA – antagonista dos receptores da angiotensina II; AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes mellitus; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC – doença renal crónica; HCTZ – hidroclorotiazida; HTA – hipertensão arterial; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IM – insuficiência mitral; PAC – pneumonia adquirida na comunidade; PACS – pneumonia associada aos cuidados de saúde; ISS – *International Staging System*; SAOS – síndrome de apneia obstrutiva do sono; SDRA – síndrome de dificuldade respiratória aguda; SU – Serviço de Urgência; TCE – traumatismo cranioencefálico; UCCI – Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios; UCIGE – Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia; UICD – Unidade de Internamento de Curta Duração.

Obesidade grau I: IMC 30-34,5 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade grau II: IMC 35-39,5 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade grau III: IMC >40 kg/m<sup>2</sup>

Doente	Creatinina (mg/dl) à admissão (base <sup>1</sup> )	Aparecimento de sinais de LRA		Medidas terapêuticas		Dia de internamento com critérios para LRA (Estadio AKIN inicial) <sup>4</sup>	Duração da LRA no SMI	Tempo de internamento Resultado	Recuperação da função renal e creatinina (mg/dl) à alta ou falecimento
		Creatinina (mg/dl) (Dia de internamento)	Débito urinário <sup>2</sup>	TSFR <sup>3</sup> (tipo, momento de início, duração)	Fármacos vasoativos Furosemida				
1	3,98 (0,9)	3,98 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 11 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	11 dias	11 dias Falecido - SMI	Parcial 1,55
2	4,2 (1,0)	4,24 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N	D1 (3)	1 dia	20 horas Falecido - SMI	Parcial 2,99
3	4,35 (1,0)*	4,35 (D1)	Oligoanúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	20 horas Falecido - SMI	Parcial (DRC) 1,74
4	1,75 (1,0)	1,75 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N	D1 (3)	1 dia	1 dia Falecido - SMI	Não 2,13
5	2,99 (1,0)*	2,99 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 5 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	5 dias	5 dias Falecido - SMI	Parcial (DRC) 0,97
6	1,17 (1,2)	2,03 (D3)	Oligúria (0,30 mL/kg/h) em D4	HDFVVC D3; 2 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	4 dias	4 dias Falecido - SMI	Não 2,35
7	3,15 (1,2)	3,15 (D1)	Oligúria (<0,2 mL/kg/h)	HDFVVC D1; 1 dia	N Furosemida	D1 (3)	1 dia	1 dia Falecido - SMI	Não 3,56
8	1,62 (1,1)	2,52 (D5)	Oligúria (<0,2 mL/kg/h) em D4	HDFVVC D5; 3 dias	DP + DB	D1 (2)	7 dias	7 dia Falecido - SMI	Não 2,30
9	3,71 (0,8)	3,71 (D1) 1,72 (D7)	Anúria	HDFVVC D1; 6 dias Hemodiálise D7; 4 sessões	DP + N Furosemida	D1 (3) D7 (3)	2 dias 8 dias	13 dias Alta - Urologia	Não 4,05
10	3,91 (2,57)*	3,91 (D1)	Oligúria (0,40 mL/kg/h) em D2	HDFVVC D2; 8 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	8 dias	22 dias Alta - Cirurgia Cardiotorácica	Parcial (DRC) 1,19
11	0,84 (1,2)	1,91 (D5)	Oligúria (0,2 mL/kg/h) em D2	HDFVVC D6; 4 dias	D Furosemida	D2 (3)	17 dias	19 dias Alta - Medicina Interna	Parcial 1,69
12	4,48 (3,54)*	4,48 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 3 dias	DP + N	D1 (3)	3 dias	3 dias Falecido - SMI	Parcial (DRC) 1,47
13	12,45 (9,61)*	12,45 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 14 dias Hemodiálise 9 sessões	N Furosemida	D1 (3)	31 dias	32 dias Alta - Nefrologia	Parcial (DRC) 4,42
14	1,39 (1,1)	2,14 (D9)	Oligúria (<0,5 mL/kg/h) apenas em D1	HDFVVC D10; 3 dias	DP + N Furosemida	D9 (3)	27 dias	36 dias Falecido - Neurocirurgia	Parcial 1,71
15	2,92 (0,8)	2,92 (D1)	Oligúria (0,40 mL/kg/h) em D2	HDFVVC D2; 5 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	18 dias	18 dias Falecido - SMI	Não 1,80
16	1,42 (1,0)	1,42 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	1 dia Falecido - SMI	Não 2,45
17	3,79 (1,1)	3,79 (D1)	Anúria	Hemodiálise - 6 sessões antes da admissão no SMI HDFVVC D1; 1 dia	DP + N	D1 (3)	1 dia	12 horas Falecido - SMI	Não 3,46
18	1,39 (1,1)	1,39 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N	D1 (3)	1 dia	15 horas Falecido - SMI	Não 1,39
19	1,05 (1,1)	1,05 (D1)	Oligúria (0,4 mL/kg/h)	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	14 horas Falecido - SMI	Não 1,05
20	4,46 (1,1)	4,46 (D1)	Oligúria (0,4 mL/kg/h)	HDFVVC D1; 6 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	15 dias	30 dias Falecido - SMI	Parcial 1,64
21	0,91 (1,0)*	2,45 (D2)	Oligoanúria (0,3 mL/kg/h) em D1	HDFVVC D2; 7 dias	N Furosemida	D1 (3)	7 dias	14 dias Alta - UCCI	Parcial (DRC) 1,12

(cont.)

Doente	Creatinina (mg/dl) à admissão (base <sup>1</sup> )	Aparecimento de sinais de LRA		Medidas terapêuticas		Dia de internamento com critérios para LRA (Estadio AKIN inicial) <sup>4</sup>	Duração da LRA no SMI	Tempo de internamento Resultado	Recuperação da função renal e creatinina (mg/dl) à alta ou falecimento
		Creatinina (mg/dl) (Dia de internamento)	Débito urinário <sup>2</sup>	TSFR <sup>3</sup> (tipo, momento de início, duração)	Fármacos vasoativos Furosemida				
22	4,54 (0,8)	4,54 (D1)	Oligúria (0,4 mL/kg/h) apenas em D1	HDFVVC antes da admissão Hemodiálise D1; 4 sessões	N Furosemida	D1 (3)	10 dias	21 dias Falecido - UCCI	Completa 0,84
23	4,56 (0,8)	4,56 (D1)	Débito urinário mantido (0,7 mL/kg/h)	HDFVVC D2; 2 dias	N Furosemida	D1 (3)	4 dias	4 dias Falecido - SMI	Parcial 1,65
24	1,41 (0,8)	1,41 (D1)	Débito urinário mantido (0,5 mL/kg/h)	HDFVVC D2; 2 dias	N Furosemida	D1 (1)	2 dias	7 dias Alta - UCCI	Completa 0,93
25	2,89 (0,8)	2,89 (D1)	Débito urinário mantido (>0,8 mL/kg/h)	HDFVVC D2; 7 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	7 dias	8 dias Falecido - SMI	Não 0,66
26	2,61 (1,03)*	2,61 (D1)	Oligoanúria (0,1 mL/kg/h)	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	19 horas Falecido - SMI	Parcial (DRC) 1,75
27	7,94 (0,8)	7,94 (D1)	Anúria	Hemodiálise D1; 1 sessão HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	20 horas Falecido - SMI	Parcial 3,02
28	1,35 (0,8)	1,35 (D1)	Anúria	HDFVVC D1; 1 dia	DP + N Furosemida	D1 (3)	1 dia	1 dia Falecido - SMI	Não 1,36
29	2,33 (1,0)*	2,33 (D1)	Oligoanúria	HDFVVC D2; 3 dias	DP + N Furosemida	D1 (3)	3 dias	4 dias Falecido - SMI	Parcial (DRC) 1,45
30	1,20 (0,8)	1,20 (D1)	Anúria	Hemodiálise - 3 sessões antes da admissão no SMI HDFVVC D1; 12 dias Hemodiálise D11; 3 sessões	DP + N Furosemida	D1 (3)	23 dias	23 dias Falecido - Ginecologia	Não 2,40
31	0,68 (1,1)	3,00 (D10) 1,82 (D37)	Oligúria (0,2 mL/kg/h) em D10	HDFVVC D10; 23 dias Hemodiálise D40; 5 sessões	DP + N Furosemida	D10 (3) D37 (1)	9 dias 14 dias	78 dias Alta - Medicina Interna	Completa 0,59

**Tabela 6. Caracterização da LRA e resultados do internamento.**

<sup>1</sup> Para a estimativa da creatininemia de base foram utilizados os valores constantes da tabela 1 da publicação elaborada pelo grupo ADQI em 2002<sup>10</sup>, calculados com base na equação “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) assumindo uma TFG estimada de 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, à exceção dos doentes 10, 12, 13 e 26 (portadores de DRC), dos quais havia registo de creatininemia de há menos de 6 meses, em contexto de consulta, e anterior ao início do quadro clínico que conduziu à sua admissão no SMI. Dos restantes doentes com DRC (3,5,21,29), não estavam disponíveis valores de creatininemia que cumprissem as condições referidas, pelo que a creatininemia de base foi também estimada com base na mesma tabela.

<sup>2</sup> Refere-se ao débito urinário médio calculado para as primeiras horas de internamento até início da TSFR, naqueles em que havia alteração do débito urinário ao momento da admissão ou, nos que mantinham débito urinário considerado normal, nas horas subsequentes ao início de tendência para redução do débito urinário observada nos registos de enfermagem constantes dos processos clínicos. O termo oligoanúria foi utilizado para descrever as situações em que, após verificação de débito urinário normal ou oligúria à admissão, houve progressão rápida para anúria em até 24 horas.

<sup>3</sup> Em vários casos a TSFR foi iniciada, apesar de débito urinário mantido, por tendência decrescente e por opinião clínica nesse sentido.

<sup>4</sup> “D” designa o dia de internamento em que foram verificados critérios para diagnóstico de LRA. O estadio AKIN inicial, apresentado entre parêntesis, corresponde àquele em que o doente se enquadrava consoante os critérios de creatininemia ou de débito urinário cumpridos ou ainda pelo início de TSFR no mesmo dia em que esses critérios foram cumpridos. Uma vez que todos os doentes da amostra realizaram TSFR, todos tiveram como classe máxima atingida a classe 3.

\* Doentes com DRC conhecida; D – dia; DB – dobutamina; DP – dopamina; DRC – doença renal crónica; HDFVVC – hemodiafiltração veno-venosa contínua; N – noradrenalina; SMI – Serviço de Medicina Intensiva; UCCI - Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

### Prevalência e gravidade da lesão renal aguda

A temática da LRA tem sido alvo de intenso estudo e investigação, com produção de vasta bibliografia, nas últimas décadas.<sup>6</sup> A evidência aponta de forma unânime para um aumento significativo da incidência de LRA<sup>15,19,20</sup>, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento<sup>20</sup> e em todos os grupos etários.<sup>19</sup>

Nos EUA, a incidência de LRA mais do que quadruplicou desde 1988<sup>5</sup>. Apesar de provavelmente existir aumento real do número de casos de LRA, este aumento também pode ser parcialmente explicado pelo aumento da sensibilidade dos métodos diagnósticos e pela utilização de novos biomarcadores.<sup>19</sup> O estabelecimento de critérios diagnósticos e de estadiamento da LRA nos últimos anos<sup>6,10</sup> também contribuiu para evidenciar a prevalência crescente da LRA, muito provavelmente como reflexo de três importantes problemas dos países desenvolvidos: o envelhecimento de uma população que cada vez mais é portadora de múltiplas patologias polimedicadas mas também de um número crescente de fatores de risco.<sup>20</sup>

Apesar destas evidências, a verdadeira incidência do problema permanece difícil de definir devido à variabilidade decorrente de diversos fatores limitantes, nomeadamente as diferenças entre cenários clínicos e populações das amostras analisadas, grau de especialização dos centros hospitalares, complexidade das patologias envolvidas e os critérios utilizados para a definição e diagnóstico desta condição<sup>2-4,8,19</sup>. Além disso, o facto de a sua ocorrência poder ser silenciosa até provocar redução drástica do débito urinário, necessidade de TSFR ou outras complicações faz com que com alguma frequência seja subdiagnosticada, dificultando o conhecimento real do problema.<sup>20</sup>

A ocorrência de LRA tem sido observada em cerca de 2-20% das admissões hospitalares em geral<sup>3,4,17,20</sup> e em 25-70% dos doentes internados em UCI<sup>2,3,5,19,20</sup>, sendo os mais idosos particularmente suscetíveis<sup>17,19,22</sup>.

Durante o período estudado, a prevalência de LRA nos doentes internados no SMI foi de 22,5%, e cerca de metade destes (os doentes que constituíram a amostra estudada) foram sujeitos a TSFR, correspondendo a perto de 12% do total de doentes admitidos.

Num estudo prospectivo observacional recente que envolveu 10 UCI italianas, 65,8% dos doentes desenvolveram LRA em algum momento do internamento, sendo que quase 50% já apresentavam algum grau de LRA ao momento da admissão. Nesse estudo, mais de metade dos doentes com LRA enquadravam-se inicialmente na classe R da classificação RIFLE (sensivelmente equivalente ao estadio 1 da classificação AKIN), tendo quase metade deles progredido para classes mais elevadas.<sup>23</sup>

Num estudo também muito recente conduzido neste mesmo hospital, em duas enfermarias de Medicina Interna, a incidência de LRA nos doentes admitidos nessas enfermarias foi de 6,6%. Nesse estudo, que pretendia comparar as classificações RIFLE e AKIN em relação à estratificação da LRA, a proporção de doentes nas primeiras classes foi semelhante, a rondar os 26-29% na classe R/estadio 3 e os 23-26% na classe I/estadio 2, e um pouco mais discrepante e mais elevada nas classes mais elevadas (45-29% na classe F/estadio 3)<sup>24</sup>.

A esmagadora maioria dos doentes da amostra deu entrada no SMI já com maior ou menor grau de LRA. De facto, apenas cerca de 20% dos doentes se manteve com débito urinário considerado ainda aceitável ( $>0,5$  mL/kg/h) pelo menos durante as primeiras 24 horas de internamento no SMI (um terço destes também ainda sem elevação da creatinínemia), e apenas 19% teve valores de creatinínemia para diagnóstico de LRA pelos critérios AKIN só a partir, pelo menos, do 2º dia. Apenas um doente, admitido por malária grave, permaneceu até ao 9º dia de internamento sem nenhum dos critérios para LRA, altura em que o débito

urinário começou a decrescer rapidamente ao longo de 24 horas motivando início de HDFVVC, com elevação da creatininemia para mais de 2,5 vezes o valor estimado de base.

Na realidade, o subdiagnóstico e subtratamento em fases precoces de LRA não é raro, conduzindo a um agravamento progressivo e por vezes inexorável mesmo quando envidados esforços terapêuticos mais reservados. Muitos doentes deram entrada no SMI em anúria ou com débitos urinários bastante baixos e com tendência rapidamente decrescente, o que no caso dos que provinham de internamento em outros serviços pode traduzir deficiente vigilância de sinais de alarme para o declínio agudo da função renal e correção inadequada de desequilíbrios hidro-eletrolíticos e de eventuais fatores de risco.

No enquadramento geral do grupo de doentes estudado, as classificações AKIN iniciais eram já algo elevadas, com uma grande proporção de doentes atingir o estadio 3 nas primeiras 48 horas após constatação dos primeiros sinais sugestivos de LRA. Este aspecto pode refletir mais a gravidade do estado geral destes doentes do que propriamente a da LRA de forma isolada, porque mesmo não tendo alguns deles atingido este estadio por critérios de creatininemia ou de débito urinário nesse intervalo de tempo, a complexidade do seu quadro clínico, com falência de múltiplos sistemas orgânicos, ao ditar a instituição de TSFR de forma mais ou menos “profilática”, colocou-os num estadio mais elevado do que aquele em que, à partida, se enquadrariam. No entanto, a proporção de doentes que atingiu o estadio 3 independentemente do fator TSFR foi, ainda assim, muito significativa (cerca de 75%).

A prevalência de LRA observada no período em estudo não é discrepante com os valores observados na literatura e, de facto, a prevalência e a “gravidade” da LRA neste tipo de doentes parecem ser mais elevadas do que as observadas em outros *settings* pela sua ocorrência no contexto de disfunção múltipla de órgãos, mas são muito variáveis em diferentes períodos de tempo; tratando-se o SMI de um serviço polivalente, o tipo de doentes



admitidos varia no tipo de patologia e na gravidade do quadro clínico, também em relação com comorbilidades de base, ao longo do tempo. Portanto, o mesmo tipo de análise em outro período de tempo pode revelar resultados muito diferentes. Isto será também válido, certamente, para muitas outras instituições de saúde, o que ajuda a compreender a dificuldade na definição da incidência e prevalência global desta entidade nosológica.

A gravidade do estado clínico dos doentes da amostra é não só ilustrada pelo elevado valor médio do índice SAPS II relativamente ao do total de doentes admitidos naquele período de tempo e ao valor médio do ano de 2013 (60,9 *versus* 45,2 e 41,8, respetivamente), como pela utilização universal de amins vasopressoras nesta amostra, com uma elevada taxa de uso de mais do que um destes fármacos (77%), e pela necessidade de utilização de furosemida na tentativa de otimização do débito urinário e da eliminação de determinados produtos de excreção em 80% dos doentes.

### **Causas da lesão renal aguda**

No que respeita às causas primárias da LRA sofrida por estes doentes, apenas é possível especular e apontar as causas presumíveis, que de uma maneira geral correspondem aos problemas que motivaram a sua admissão.

### **Sépsis**

A causa dominante como provável causa principal foi, de longe, choque séptico/sépsis em cerca de 70% dos casos, cerca de um quinto dos quais registados como refratários, ou seja, sem resposta à terapêutica vasopressora.

A sépsis e manifestações associadas (SIRS, sépsis grave e choque séptico<sup>15</sup>) são condições médicas graves caracterizadas por ativação inflamatória generalizada, podendo, na presença de infecção suspeitada ou conhecida, evoluir com consequências desfavoráveis, incluindo

disfunção múltipla de órgãos.<sup>15,25</sup> Com frequência exigem tratamento em UCI e, em muitos casos, constituem o diagnóstico primário de admissão nestas unidades.<sup>15</sup>

A fisiopatologia da LRA no contexto de sépsis é complexa, multifatorial<sup>4,25</sup> e não está ainda completamente esclarecida, sabendo-se no entanto que a amplificação e desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro, inicialmente apropriada, é fulcral no desenvolvimento de um estado séptico, sendo as alterações hemodinâmicas renais induzidas por esse estado um aspeto fundamental.<sup>25</sup>

Inicialmente, as respostas imunes induzidas pelo estado séptico desencadeiam a ativação sequencial mas por vezes temporalmente sobreposta de mecanismos pró e anti-inflamatórios que induzem alterações hemodinâmicas intra-renais, disfunção endotelial, infiltração inflamatória do parênquima renal, trombose intraglomerular e obstrução tubular com células necróticas e detritos celulares. À fase pró-inflamatória inicial, com activação generalizada das imunidades inata, humoral e celular e progressão para um estado de “tempestade” de citocinas inflamatórias (em especial IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6), instabilidade hemodinâmica e eventualmente disfunção múltipla de órgãos e choque séptico, segue-se uma resposta anti-inflamatória compensatória que gera um estado de imunossupressão caracterizado pela produção alterada de citocinas, anomalias na apresentação antigénica, redução da proliferação linfocitária e aumento da apoptose.

Até há relativamente pouco tempo, pensava-se que a LRA induzida pela sépsis se devia essencialmente, se não totalmente, à hipoperfusão renal resultante da diminuição da resistência vascular periférica desencadeada pela vasodilatação arterial e a vasoconstrição renal acompanhante. No entanto, estudos em modelos animais e no contexto clínico de doentes com sépsis têm demonstrado ocorrência de uma circulação hiperdinâmica com débito cardíaco elevado, com preservação ou mesmo aumento do fluxo sanguíneo renal devida a vasodilatação renal, embora com diminuição da clearance da creatinina e aumento da

creatininemia significativas. Parece também haver, durante a recuperação do estado séptico, normalização da TFG apesar da resposta vasoconstritora que faz regressar o fluxo sanguíneo renal ao nível basal. Estes resultados sugerem, assim, que o leito vascular renal participa nas alterações hemodinâmicas tanto durante o estado de sépsis como na sua resolução e que a LRA associada à sépsis é, no fundo, uma lesão hiperémica, sendo a diminuição da TFG possivelmente explicada pela vasodilatação simultânea das arteríolas aferente e eferente mas mais marcada na última, com conseqüente redução da pressão de filtração glomerular.<sup>25</sup>

A patologia do espectro séptico tem sido implicada como importante fator contribuinte para LRA em doentes hospitalizados e em particular em doentes graves.<sup>3,15</sup> Atualmente, a sépsis grave parece ser a maior causa de LRA nos EUA.<sup>20</sup> Em vários estudos multicêntricos baseados em populações de doentes críticos a ocorrência de LRA em doentes internados em UCI com sépsis ou choque séptico variou entre 11-64%. Inversamente, nos doentes críticos com LRA o diagnóstico primário é a sépsis numa proporção muito significativa dos casos, tendo variado entre 26-58% em alguns estudos observacionais.<sup>15</sup>

A LRA associada à sépsis tende a estar presente ao momento da admissão ou a surgir precocemente no curso da doença em mais de metade dos casos, frequentemente nas primeiras 24 a 72 horas. No entanto, o aparecimento mais tardio de LRA tende a associar-se a maior deterioração clínica e disfunção múltipla de órgãos, provavelmente em relação com o curso natural da doença e com intervenções entretanto necessárias. Os motivos de admissão são geralmente do foro médico e, sendo cirúrgicos, geralmente associam-se a cirurgias de emergência. Apesar de escassos, dados observacionais apontam os focos pulmonar, abdominal e génito-urinário como os mais frequentes no contexto de sépsis.<sup>15</sup>

Os doentes com sépsis têm caracteristicamente índices de gravidade mais elevados, tendem a ser mais idosos e a presença de múltiplas comorbilidades crónicas, muito sobreponíveis às apresentadas pelos doentes da amostra estudada, parece ser mais frequente.<sup>15,26</sup> A

manifestação oligúrica é mais frequente na LRA de origem séptica apesar da terapêutica de reposição volêmica e diurética mais agressivas, havendo por isso maior propensão para um balanço hídrico positivo, o que no contexto de certas comorbidades que podem estar presentes (por exemplo insuficiência cardíaca e/ou HTA) pode contribuir para o pior prognóstico que estes doentes frequentemente apresentam. Na realidade, a oligúria parece representar, por si só, maior gravidade da LRA, e o aumento do débito urinário conseguido pela terapêutica diurética pode “mascarar” a gravidade da LRA e atrasar o início da TSFR.<sup>15</sup>

Os doentes com LRA associada à sépsis tendem também a apresentar alterações mais significativas dos parâmetros vitais e laboratoriais, assim como taxas de mortalidade a nível da UCI e intra-hospitalar superiores, podendo atingir quase o dobro das observadas em doentes com LRA de outras etiologias ou com sépsis sem LRA, independentemente de outras variáveis; também classificações RIFLE ou AKIN superiores parecem associar-se a mortalidade aumentada.<sup>15,26</sup>

Curiosamente, evidências recentes têm mostrado maiores taxas de recuperação sem necessidade de TSFR nos doentes com LRA associada à sépsis comparativamente a outras etiologias, assim como mortalidade ligeiramente inferior em doentes com DRC prévia não dependente de TSFR, sugerindo uma provável modificação da resposta à sépsis associada à DRC.<sup>15</sup>

Em virtude da frequência de ocorrência concomitante de sépsis e LRA em doentes críticos, os dados emergentes sugerem uma relevância clínica desta associação e suportam a conceptualização da LRA de origem séptica como uma condição fisiopatológica única<sup>15,26</sup>, a qual poderia ser definida como a “presença simultânea de ambos os síndromes (séptico e de LRA), com base nos critérios existentes para um<sup>15</sup> e outro<sup>6</sup>, na ausência de outros precipitantes claros não relacionados com sépsis”<sup>15</sup>, com potencial interesse da discriminação entre LRA de origem séptica *versus* não-séptica na abordagem dos doentes.<sup>15,26</sup>

## **Outros casos**

### **Pancreatite aguda grave**

A pancreatite aguda alitiásica necro-hemorrágica que motivou o internamento de 3 doentes no SMI esteve provavelmente na base da LRA que estes vieram a desenvolver. As alterações patológicas provocadas pela pancreatite aguda grave associam-se com frequência a disfunção múltipla de órgãos que afeta quase invariavelmente o rim. Essas alterações envolvem desvio significativo de fluidos do compartimento vascular para o extravascular, com diminuição do volume circulante efetivo e exacerbação das respostas neurohormonais fisiológicas, gerando um estado hipovolémico que pode ainda ser agravado pela presença de um componente hemorrágico em algumas situações. Além disso, há desenvolvimento de um processo inflamatório descontrolado, com desenvolvimento de SIRS e risco aumentado de sépsis, e pode haver elevação marcada da pressão intra-abdominal responsável por compressão da veia renal com redução da TFG.<sup>5</sup>

### **Agudização de doença renal crónica por intercorrências infecciosas**

No contexto de DRC, não é raro ocorrer agravamento agudo da função renal por infeções intercorrentes, como em 2 dos casos, através de mecanismos fisiopatológicos envolvendo respostas imunológicas e neurohormonais e de alguma maneira semelhantes aos observados na sépsis, menos exuberantes mas suficientes para perturbar a função de um rim já previamente debilitado.

### **Intoxicação por metformina**

Um dos dois doentes que terá tido LRA em resultado de choque hipovolémico era uma doente de 76 anos, obesa e diabética, admitida na sequência de intoxicação por metformina com acidose metabólica com hiperlactacidémia e hipercaliémia graves. A acidose metabólica hiperlactacidémica é um efeito secundário raro mas potencialmente fatal, com necessidade de

hospitalização muito elevada e mortalidade reportada entre 10-45%, do uso de metformina no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Em 2013, foram admitidos no SMI cerca de 6 doentes com esta complicação. Geralmente a sua ocorrência desenvolve-se na presença de alguns fatores de risco, nomeadamente alterações da função renal, insuficiência cardíaca congestiva, desidratação, insuficiência hepática e respiratória graves, uso de certos fármacos (diuréticos, IECA, ARA, AINE), ou por sobredosagem accidental ou deliberada.<sup>27</sup> De facto, esta doente além de diabética era hipertensa, com insuficiência cardíaca conhecida, medicada com um IECA e furosemida, e encontrava-se extremamente desidratada na primeira observação médica, no SU do Hospital de Leiria. Além disso, teria já uma PAC em curso, desequilibrando ainda mais o estado clínico desta doente. Estes aspetos podem realmente ter estado na base da acidose metabólica com que se apresentava inicialmente, já que não havia dados que sugerissem sobredosagem, e que se terá vindo a agravar com o choque hipovolémico iatrogénico na sequência de colocação de catéter venoso central e com a LRA provavelmente favorecida por esta última complicação no contexto das restantes comorbilidades presentes nesta doente.

Outros dois doentes desenvolveram LRA como complicação de situações clínicas menos frequentes, mas cuja ocorrência motiva quase invariavelmente admissão no SMI.

### **Intoxicação por compostos organofosforados**

Os compostos organofosforados são substâncias largamente utilizadas como pesticidas de uso agrícola e doméstico responsáveis por um número significativo de intoxicações agudas e crónicas resultantes de exposição casual/acidental ou voluntária, no contexto de comportamentos suicidários. O efeito primário da exposição aguda a estes compostos é a inibição irreversível da atividade hidrolítica da acetilcolinesterase sobre a acetilcolina,

resultando na acumulação deste neurotransmissor com sobrestimulação de recetores muscarínicos e nicotínicos, traduzida clinicamente por secreção glandular excessiva, fraqueza muscular com paralisia dos músculos respiratórios, fasciculações musculares, miose e bradicardia. Além do sistema nervoso central e periférico, vários outros sistemas e órgãos podem ser atingidos, incluindo o rim.<sup>28</sup> A disfunção múltipla de órgãos e a LRA são complicações relativamente raras mas associadas a mortalidade significativa no contexto destas intoxicações, que se associam, só por si, a mortalidade elevada.<sup>29</sup> A fisiopatologia da LRA associada a estes compostos não é ainda clara<sup>29</sup>, e as evidências experimentais sugerem fraca correlação entre a inibição da acetilcolinesterase e as lesões extra-sistema nervoso. É possível que o stresse oxidativo provocado por estas substâncias, e em particular numa intoxicação aguda, devido à produção excessiva de espécies reativas de oxigénio e alterações da atividade dos sistemas antioxidantes ao nível de vários tecidos, possa contribuir para esta complicação em resultado da lesão celular gerada pelos desequilíbrios do estado de oxidação-redução e consequentes distúrbios a nível da produção energética a nível celular.<sup>28</sup>

### **Malária grave**

A LRA é uma complicação grave e frequentemente associada a mortalidade elevada (40%<sup>30</sup>) da malária por *Plasmodium falciparum*, ocorrendo quase exclusivamente em adultos<sup>30,31</sup>, com uma incidência que pode chegar aos 60% em doentes com doença grave<sup>4</sup>. Entre 1990 e 2011, nos 59 casos graves de malária admitidos numa UCI de um hospital central do norte de Portugal, a LRA encontrou-se entre as complicações mais frequentes, em cerca de metade (52,5%) dos doentes, tal como choque (49,1%) e edema intersticial pulmonar/SDRA (37,2%), sendo que praticamente metade (49,1%) dos doentes apresentaram disfunção de 5 ou mais sistemas. A mortalidade associada a este grupo foi de 15,2%.<sup>32</sup>

Sendo Portugal um país não endémico para malária, a sua ocorrência resulta principalmente de casos importados através de indivíduos que viajam a partir de áreas

endêmicas, e de facto este doente tinha regressado muito recentemente de Angola, onde se encontrava por motivos profissionais. A malária é, em Portugal, uma doença de notificação obrigatória, sendo que apesar de subreportada, cerca de 50 casos são registados anualmente. As formas graves são mais frequentemente causadas pelo género *falciparum* e correlacionam-se geralmente com cargas parasitárias elevadas; por poderem levar à disfunção de múltiplos sistemas orgânicos em resultado de SIRS exuberante, devem ser encaradas como emergência médica e tratadas em UCI.<sup>32</sup> Em 2013, foram tratados no SMI quatro casos de malária grave, todos eles importados. Este doente, além de apresentar uma carga parasitária considerada elevada (12%) apresentava na admissão envolvimento pulmonar com hipoxémia refratária à oxigenoterapia e prostração marcada, três critérios de gravidade que motivaram a sua transferência para o SMI logo após observação pela Infeciologia.

A LRA associada à malária tem uma fisiopatologia multifatorial, envolvendo interações complexas de fatores mecânicos e imunológicos com papel não só na LRA como na disfunção de outras funções orgânicas vitais.<sup>30</sup> O sequestro de eritrócitos infetados na microvasculatura renal, por vezes com adesão entre si, a eritrócitos não infetados ou às células endoteliais dos capilares glomerulares e peritubulares e o edema ou hipertrofia das células endoteliais dos referidos capilares condicionam micro-obstrução parcial; a hiperplasia mesangial e a presença de células mononucleares nos capilares glomerulares e peritubulares (por vezes e em menor grau como infiltrados intersticiais), por vezes com grânulos pigmentados fagocitados e condicionando obstrução do lúmen vascular (possivelmente como resposta imune ao sequestro de eritrócitos infetados ou para eliminação de detritos eritrócitários após hemólise) também pode contribuir para a perturbação da microcirculação e metabolismo renais. A ativação maciça de células mononucleares resulta na libertação de espécies reativas de oxigénio, citocinas, fatores humorais e reagentes de fase aguda que provocam lesão tanto em células infetadas e parasitas como em eritrócitos sãos e no



parênquima e endotélio dos leitos vasculares de vários órgãos, justificando o envolvimento multi-orgânico resultante desta infecção.<sup>30,31</sup> Além destes fatores, o ferro livre e a hemoglobina libertados por hemólise também favorecem a lesão oxidativa<sup>30</sup>, além de poderem contribuir para nefrotoxicidade a nível tubular. A ocorrência de contracturas musculares e o próprio catabolismo muscular decorrente do estado infeccioso grave podem condicionar rabdomiólise, com efeitos tóxicos semelhantes aos provocados pela hemólise. Em alguns casos, a LRA poderá associar-se a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos a nível da membrana basal glomerular e mesangial.<sup>31</sup>

Só por si, a malária já seria “causa suficiente” para o desenvolvimento de LRA, mas a PACS contraída na primeira semana de internamento com necessidade de utilização de antibioterapia nefrotóxica poderá ter sido um forte contribuinte para os dois episódios de LRA que o doente veio a apresentar durante o internamento.

## **Fatores de risco da população**

### **Idade avançada**

Nos idosos a incidência de LRA tende a aumentar com o avançar da idade em resultado da deterioração progressiva da função e estrutura renais associada ao envelhecimento, da presença de comorbilidades, que podem por vezes necessitar de procedimentos médicos e/ou fármacos que podem provocar agressão renal adicional, e da capacidade de recuperação e reserva funcional mais reduzidas.<sup>8,19,22</sup>

A amostra estudada era composta por uma população bastante idosa - mais de metade dos doentes da amostra estudada tinham já uma idade avançada ( $\geq 65$  anos) - com um pesado historial de comorbilidades crónicas e com problemas clínicos complexos a motivar a sua admissão no SMI.

De facto, com o avanço da idade há um declínio fisiológico da função renal que se inicia a partir dos 30-40 anos com alterações morfológicas (nefrosclerose, calcificações parenquimatosas, quistos renais simples, estreitamento focal das artérias renais<sup>19</sup>, entre outros<sup>22</sup>) que não implicam um declínio imediato da função renal, mas tornam o rim mais suscetível a agressões exógenas ou endógenas. Por exemplo, comorbilidades frequentes nos idosos como HTA, DM, insuficiência cardíaca e DRC, tornam os idosos mais vulneráveis ao desenvolvimento de LRA. A existência de DRC prévia é reconhecidamente um dos maiores fatores de risco para LRA.<sup>4</sup>

Além disso, estas comorbilidades associam-se a um uso mais frequente de fármacos com potencial para aumento do risco de LRA, como os IECA e ARA; o uso de produtos de contraste e AINEs também tende a ser superior neste grupo etário em resultado da necessidade de estudos ou intervenções no contexto de problemas associados à degeneração de outros órgãos, como a tomografia computadorizada, angiografia coronária e a osteoartrite/osteoartrose, respetivamente, e que podem condicionar agressão oculta a rins já vulneráveis.

Por outro lado, a maior fragilidade do sistema imunitário confere risco mais elevado de serem portadores de infecções da comunidade ou nosocomiais e que podem evoluir rapidamente para sépsis ou até choque séptico.

Algumas alterações anatómicas comuns nos idosos como hiperplasia benigna da próstata, neoplasias de localização pélvica e deposição de proteína amilóide também contribuem para uma maior incidência de LRA no contexto de uropatia obstrutiva.<sup>19</sup>

Apesar da predominância de doentes idosos, é de ter em conta que, nesta amostra, quase um quarto dos doentes eram relativamente jovens (com menos de 50 anos), mas com algumas comorbilidades de relevo: na sua maioria eram obesos, hipertensos e com hepatopatia crónica por infecção VHC ou etiologia alcoólica. Apenas um desses doentes mais jovens tinha

história de DRC; tratava-se de uma mulher de 39 anos com DRC em estágio 5 (TFG estimada  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ )<sup>33</sup> submetida a transplante renal que se veio a complicar com pielonefrite do enxerto e urossépsis com necessidade de transplantectomia.

### **Insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal crônica**

A prevalência crescente de insuficiência cardíaca, HTA e DRC é uma realidade associada à tendência demográfica dos países desenvolvidos. A LRA sobrepõe-se com frequência a uma DRC de base, muitas vezes em resultado de descompensação aguda de insuficiência cardíaca.<sup>3</sup> A relação entre os sistemas cardiocirculatório e renal é modulada pelo eixo cardio-renal, um sistema neurohormonal que tem como principais intervenientes o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS), a hormona antidiurética (ADH) e peptídeos natriuréticos, cuja interação permite a manutenção do volume circulante efetivo e da pressão arterial.<sup>34</sup> Esta relação é bidirecional e de tal modo estreita que a disfunção de um dos órgãos pode originar ou agravar disfunção no outro, constituindo os chamados síndromes cardio-renais (SCR).<sup>34-36</sup> Nos SCR tipos 1 e 2, as anomalias agudas ou crônicas da função cardíaca conduzem, respectivamente, a lesão renal aguda (tipo 1) e crônica (tipo 2).<sup>36</sup>

O síndrome cardio-renal tipo 1 caracteriza-se por LRA resultante de declínio rápido da função cardíaca após eventos cardiovasculares agudos ou descompensação aguda de insuficiência sistólica crônica<sup>36</sup> e pode ocorrer em até 40% dos doentes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda descompensada.<sup>35</sup> A insuficiência circulatória aguda pode manifestar-se através de quatro perfis hemodinâmicos distintos com base na presença ou ausência de sinais congestivos (associados ao aumento da pressão venosa central) e na maior ou menor preservação da perfusão sistêmica.<sup>35</sup> Neste contexto, a LRA ocorre através de mecanismos múltiplos e complexos: os mecanismos hemodinâmicos parecem ser os que

exercem maior influência<sup>35</sup> e incluem, a nível sistémico, redução do débito cardíaco (com ou sem hipotensão sistémica), aumento da resistência vascular periférica por ativação neurohormonal (SRAA e SNS), e congestão vascular sistémica em consequência dos dois anteriores.<sup>34-36</sup> A nível renal, há inadequação dos mecanismos de autorregulação com diminuição do fluxo sanguíneo renal e da pressão de perfusão renal independentemente do estado de perfusão sistémica e, nas formas congestivas, aumento da pressão venosa renal com consequentes redução da pressão de perfusão renal e aumento da pressão no interstício renal e peritubular, com colapso dos túbulos renais e redução da filtração glomerular. As alterações hemodinâmicas desencadeiam, através da atividade do SRAA e do SNS, respostas inflamatórias humoral e celular, stresse oxidativo e disfunção endotelial microvascular, que podem contribuir para a sobrecarga de volume ao favorecer a retenção hidro-salina já existente em resultado da hiperatividade do SRAA, da ADH e da própria diminuição da TFG.<sup>35</sup>

O síndrome cardio-renal tipo 2 caracteriza-se por lesão renal progressiva em resultado de anomalias crónicas da função cardíaca como disfunção ventricular esquerda, fibrilhação auricular, HTA e doença cardíaca isquémica. Em cerca de 25% dos casos, a insuficiência cardíaca crónica acompanha-se de disfunção renal. Estas anomalias crónicas da função cardíaca ocorrem de forma compensada, mas geram uma redução da perfusão renal a longo prazo, por vezes em associação a doença macro e microvascular decorrente dos mesmos fatores de risco associados a doença cardiovascular (diabetes, HTA, dislipidémia), e estão presentes anomalias na autorregulação neurohormonal, com produção excessiva de mediadores vasoconstritores e sensibilidade e/ou libertação alterada de substâncias vasodilatadoras.<sup>36</sup> Estas alterações da fisiologia normal tornam o rim mais suscetível e com menor capacidade de resposta a um eventual agravamento agudo da função cardíaca desencadeado por eventos agudos intercorrentes como infeções. Além das alterações

fisiopatológicas geradas pela própria patologia, o risco de disfunção renal no contexto de insuficiência cardíaca crônica, HTA e DRC também é influenciado pela terapêutica farmacológica, nomeadamente pelos modificadores do SRAA, como os IECA e os ARA, e por alguns diuréticos, particularmente os da ansa, comumente utilizados nestas patologias. Os primeiros, pela sua ação a nível de um dos principais componentes do eixo cardio-renal, alteram a capacidade de autorregulação do fluxo renal e da TFG em resposta a estados pré-renais, e os segundos, pelos seus efeitos sobre os mecanismos de reabsorção e secreção tubular, podem condicionar ou agravar alterações pré-existentes do *feedback* túbulo-glomerular.

Cerca de um quarto dos indivíduos da amostra sofriam de insuficiência cardíaca crônica, alguns deles concomitantemente com DRC e HTA. Dada a gravidade global dos casos observados e a grande proporção de doentes admitidos por sépsis/choque séptico, nos doentes com estes antecedentes parece razoável que a insuficiência circulatória tenha sofrido um agravamento agudo com falência dos mecanismos compensatórios, contribuindo para o declínio da função renal.

### **Diabetes *mellitus***

A diabetes é um distúrbio crónico extremamente prevalente, e o rim é um dos principais órgãos-alvo das suas complicações microvasculares. A nefropatia diabética, caracterizada pela deterioração progressiva da função renal em consequência de alterações morfo-funcionais a nível da barreira de filtração glomerular, é uma causa extremamente frequente de DRT. No entanto, a hiperglicémia crónica está na base de alterações metabólicas e hemodinâmicas que influenciam negativamente os mecanismos de auto-regulação da função renal, tornando o rim num mais suscetível a outras agressões. Essas alterações metabólicas envolvem a produção exacerbada de espécies reativas de oxigénio, a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico e o desenvolvimento de um estado inflamatório com

produção e atividade aumentada de diversas células e mediadores pró-inflamatórios, pró-apotóticos e fatores de crescimento; além dos efeitos deletérios que, só por si, lhes estão associados, estes efeitos potenciam-se mutuamente. As alterações hemodinâmicas incluem o aumento da produção e atividade de moléculas com propriedades vasopressoras e da atividade simpática, associando-se dessa forma com HTA, outro importante fator associado a lesão renal, para a qual também contribuem a vasoconstrição, hipertrofia do músculo liso vascular e alterações da matriz extracelular, disfunção endotelial e reabsorção aumentada de sódio a nível renal induzidas pela produção aumentada de espécies reativas de oxigênio.<sup>37</sup>

### **Neoplasias hematológicas**

Um doente sofria de mieloma múltiplo em estadio avançado (ISS 3) sob quimioterapia com ciclofosfamida e melfalano. Esta neoplasia hematológica associada à produção monoclonal de cadeias leves de imunoglobulinas pode originar LRA em resultado de toxicidade tubular direta e micro-obstrução tubular provocadas pela deposição destas cadeias. A hipercalcémia por vezes associada pode também contribuir para o desenvolvimento de LRA ao provocar vasoconstrição renal.<sup>5</sup> 4 doentes eram portadores de leucemias ou linfomas, 3 deles em programa de quimioterapia. Por vezes, a ocorrência de síndrome de lise tumoral subsequente ao início de terapêutica citotóxica provoca libertação maçica de ácido úrico, que se deposita a nível tubular, contribuindo para LRA.<sup>5</sup> No entanto, nos 5 doentes portadores de neoplasias hematológicas da amostra estudada, o aspeto mais determinante e com maior contribuição para a LRA desenvolvida foi provavelmente a imunodepressão associada a estas neoplasias, facilitando o desenvolvimento de infecções graves com progressão para choque séptico.

## Agentes nefrotóxicos

O impacto de alguns fármacos e outras substâncias nefrotóxicas como os contrastes iodados no desenvolvimento de LRA é reconhecido como contribuinte ou mesmo fator *major* em cerca de 20% das LRA<sup>3,20</sup>, especialmente em doentes graves<sup>3</sup>; doentes com DRC ou mieloma múltiplo são também particularmente suscetíveis a lesões provocadas por tóxicos exógenos ou endógenos<sup>5</sup>.

Muitas vezes, não há redução significativa do débito urinário podendo até ocorrer poliúria, baseando-se o diagnóstico num elevado grau de suspeita.<sup>3</sup>

Os produtos de contraste imagiológico são mediadores importantes de lesão renal<sup>3</sup> responsáveis por cerca de 10% das LRA<sup>21</sup>, podendo chegar perto dos 20% em doentes admitidos em UCI<sup>38</sup>. A lesão renal ocorre através de uma combinação de mecanismos que incluem vasoconstrição renal com perturbação da microcirculação renal e consequente hipóxia a nível da região mais externa da medula renal, citotoxicidade tubular direta ou em resultado da geração de radicais livres de oxigénio, e obstrução tubular transitória devido a precipitação do material de contraste.<sup>5</sup> No sentido de minimizar o impacto deste fator, é importante a avaliação prévia do risco de LRA nos doentes que necessitam deste tipo de procedimento através do doseamento da creatininémia<sup>21</sup> e da pesquisa de fatores que conferem um maior risco, como DRC, nefropatia diabética, idade avançada, insuficiência cardíaca, transplante renal prévio e estados de hipovolémia<sup>17</sup>; identificados os doentes com maior risco, a evicção ou uso da quantidade mínima possível de contraste, o uso de agentes de contraste iso ou hipo-osmolares e o reforço hídrico através da administração parentérica de fluidos isotónicos ou e/ou hidratação oral são as medidas mais importantes a adotar<sup>21</sup>.

A rabdomiólise é uma causa reconhecida de LRA, responsável por 5-10% dos casos em UCI<sup>3</sup>. A sua fisiopatologia envolve a libertação de mioglobina na circulação em resultado de lesão de tecido muscular, geralmente em contexto de trauma grave, isquémia muscular

resultante de cirurgia vascular ou ortopédica, embolias vasculares ou síndromes compartimentais, infecções e sépsis, actividade convulsiva prolongada e miopatias de origem metabólica, inflamatória ou induzidas por drogas ou fármacos.<sup>3,5,8</sup> A lesão renal ocorre através de mecanismos pré-renais, renais e pós-renais<sup>3</sup>: além de se associar a constrição da vasculatura intrarenal e toxicidade direta sobre o epitélio dos túbulos proximais, a presença de mioglobina nos túbulos renais origina micro-obstrução tubular distal em resultado da precipitação após combinação com a proteína Tamm-Horsfall produzida a nível do segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle.<sup>5,8</sup>

Vários agentes antimicrobianos têm sido associados a LRA.<sup>5</sup> Os aminoglicosídeos são agentes antibióticos reconhecidamente nefrotóxicos mesmo em doses terapêuticas; estes fármacos sofrem absorção e concentração pelas células tubulares após serem livremente filtrados através do glomérulo e acumulam-se no córtex renal em concentrações que podem ser muito superiores às plasmáticas, resultando em NTA<sup>5,8</sup> Em 10-30% dos casos, a LRA não se acompanha de oligúria.<sup>5</sup>

A vancomicina é um antibiótico antigo, que tendo sido inicialmente um agente de segunda linha, tornou-se nos anos 70 a primeira escolha para infeções por MRSA, cuja prevalência tem aumentado grandemente, continuando a ser o tratamento de primeira linha para infeções graves por estes agentes. Uma metanálise publicada em 2013 revelou evidências de existir uma relação exposição-nefrotoxicidade, com probabilidade crescente em função do aumento das concentrações de vale e da duração do tratamento. Entre os estudos analisados, a incidência de nefrotoxicidade associada ao uso de vancomicina com níveis de vale elevados variou entre 5-43%, de forma altamente dependente da população em estudo, tendendo a ser tanto mais elevada quanto maior a percentagem de doentes críticos expostos a outros agentes nefrotóxicos.<sup>39</sup>



A colistina, outro antibiótico antigo e praticamente abandonado na década de 1970 em virtude da frequência de nefrotoxicidade como efeito adverso, tem sido recentemente reintroduzido na prática clínica para fazer face ao aumento de algumas estirpes bacterianas multirresistentes, nomeadamente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, responsáveis por infecções associadas aos cuidados de saúde particularmente em doentes críticos e/ou imunodeprimidos.<sup>40</sup> Este antibiótico, administrado sob forma de pró-farmaco, é maioritariamente eliminado por via renal, podendo acumular-se em consequência de reduções na clearance da creatinina com aumento dos níveis plasmáticos da forma activa.<sup>41</sup> Num estudo recente, o uso de doses elevadas de colistina não foi um fator de risco para o desenvolvimento de LRA<sup>40</sup>, ao passo que em outro estudo o nível sérico de vale se revelou um fator de risco independente.<sup>41</sup>

### **Cirurgia**

A LRA pode ocorrer no período pós-operatório, em especial em grandes cirurgias com perda hemática significativa e hipotensão intra-operatória como é o caso da cirurgia cardíaca, vascular e intraperitoneal, existindo um risco acrescido na presença dos fatores de risco previamente referidos.<sup>3,5</sup>

Na amostra estudada, verificou-se que uma proporção muito significativa dos doentes apresentava pelo menos um destes fatores de risco, e a maioria mesmo mais do que dois ou três. Metade dos doentes foi admitida no SMI já com sinais de rabdomiólise, alguns deles com valores de CK na ordem das dezenas de milhar, e cerca de 10% acabaram também por desenvolver essa complicação durante o internamento neste serviço. Mais de um terço dos doentes sofreram exposição a produtos de contraste imagiológico antes ou durante o internamento, tendo a grande maioria já algum grau de LRA, o que permite apenas assumir

que a administração terá sido um provável fator de risco para agravamento da função renal já debilitada nestes doentes. Perto de um terço foram sujeitos a antibioterapia antibiótica potencialmente nefrotóxica pouco tempo antes ou durante o tempo em que permaneceram no SMI. Perto de um quarto dos doentes faziam terapêutica anti-hipertensiva com fármacos modificadores do SRAA e à volta de um terço faziam uso de diuréticos. Apenas um doente tinha um AINE na tabela terapêutica de ambulatório, mas é possível que houvesse mais doentes com uso frequente deste tipo de fármaco. Cerca de 23% dos doentes encontravam-se em pós-operatório precoce de cirurgia abdominal de emergência devido a ventre agudo ou, no caso de um doente, neurocirurgia por traumatismo cranioencefálico grave.

Contudo, a complexidade das patologias implicadas e o desvio da fisiologia normal conferido pelas comorbilidades de base destes doentes fazem com que seja difícil definir até que ponto estes fatores de risco tiveram apenas um papel favorecedor ou foram os fatores determinantes numa dada situação de LRA.

### **Terapêutica de substituição da função renal**

A necessidade e utilização de TSFR nos doentes com LRA é muito variável, podendo essa variabilidade ser parcialmente explicada pela gravidade, também ela muito variável, das populações em diferentes contextos hospitalares, e mesmo entre grupos de doentes com características minimamente semelhantes.

Num estudo levado a cabo por Skinner e cols. em 2013, 38% dos doentes com LRA internados numa unidade de trauma de nível I necessitaram de TSFR.<sup>42</sup> No entanto, nenhum dos doentes de trauma admitidos numa UCI de um hospital português também centro de trauma de nível I, dos quais 50% desenvolveram LRA, necessitou de TSFR durante o internamento.<sup>9</sup> Já num estudo prospectivo observacional que englobou 19 UCI do nordeste de Itália, 30,3% dos doentes com LRA admitidos nestas unidades realizaram TSFR<sup>43</sup>; num

estudo semelhante mais recente, envolvendo 10 UCI italianas, essa percentagem foi de cerca de 20%<sup>23</sup>. Em duas enfermarias de Medicina Interna do CHUC, apenas 4,3% dos doentes com LRA necessitaram deste tipo de terapêutica.<sup>24</sup>

De facto, apesar de certas situações não criarem grandes dúvidas acerca da necessidade da sua utilização (anúria ou oligúria significativa por mais de 6-12 horas, alterações electrolíticas ou ácido-base significativas (hipercaliémia, particularmente se  $> 6,5$  mmol/L, e acidose metabólica grave apesar de compensação respiratória), sobrecarga de volume especialmente se refratária a terapêutica diurética, concentrações séricas de azoto ureico e creatinina superiores a cerca de 84 e 3,40 mg/dl, respetivamente, e complicações clínicas da urémia elevada, como encefalopatia, pericardite e neuropatia), o momento mais indicado para iniciação de TSFR em doentes com LRA continua a ser um assunto sujeito a debate e controvérsia desde há várias décadas<sup>3,18</sup>. Os resultados de uma metanálise recente baseada em estudos posteriores a 1985 e até então a primeira a investigar o impacto do momento de iniciação da TSFR sobre a sobrevida e recuperação da função renal no contexto do doente crítico com LRA sugerem benefício potencial do início precoce de TSFR sobre estes resultados, apesar das limitações e heterogeneidade dos estudos analisados.<sup>44</sup> Contudo, apesar da quantidade de estudos efetuados ao longo de mais de cinco décadas sobre este aspeto, as evidências continuam a não ser suficientemente conclusivas e sólidas para suportar recomendações uniformizadas para o início da TSFR em doentes com LRA.<sup>18</sup> Nesse sentido, a decisão sobre o momento de iniciação de TSFR nestes doentes baseia-se essencialmente no seu contexto clínico individual.

As técnicas contínuas como a HDFVVC, ao efetuarem uma remoção mais gradual de fluidos e toxinas, tendem a ser preferidas em doentes hemodinamicamente instáveis<sup>3</sup>, como grande parte dos doentes da amostra estudada, parecem ser mais eficazes no atingimento de um balanço nitrogenado negativo<sup>18</sup>, com o inconveniente de serem mais dispendiosas.<sup>4,12</sup> No

entanto, à luz de dados recentes não parece haver diferenças significativas em termos de resultados, particularmente mortalidade e recuperação da função renal, entre diferentes tipos de TSFR utilizada<sup>3,18</sup>, mas a comparabilidade dos resultados obtidos com diferentes modalidades é muito influenciada por diversos fatores<sup>18</sup>. Não havendo evidências suficientemente fortes de superioridade de determinada técnica sobre outra no tratamento da LRA, a modalidade escolhida deve ser aquela que melhor assegure a segurança e relação custo-eficácia do tratamento de acordo com a experiência e recursos de cada centro.<sup>12,18</sup>

A esmagadora maioria dos doentes da amostra observada (>90%) realizou HDFVVC, tendo uma proporção menor de doentes realizado, além de HDFVVC, hemodiálise clássica, uma técnica intermitente que implica maiores variações de volume e requerendo por isso estabilidade hemodinâmica e reserva funcional razoáveis. De facto, muitos dos doentes apresentavam uma instabilidade hemodinâmica significativa apesar da quantidade de aminas vasopressoras prescrita, além de falência de outras funções vitais, nomeadamente ventilatória.

É prática comum no SMI, no que respeita à utilização de TSFR, a HDFVVC ser prioritária em doentes com instabilidade hemodinâmica significativa, dependendo a suspensão desta técnica ou a sua substituição por hemodiálise clássica de duas condições: da recuperação de equilíbrio hemodinâmico independente de aminas vasopressoras e da recuperação de um débito urinário eficaz. Os mesmos critérios são válidos para os doentes com DRC em programa de hemodiálise que sofrem agravamento agudo da sua função renal.

Nesta amostra, 3 doentes fizeram hemodiálise clássica inicialmente, tendo necessitado de HDFVVC quando a instabilidade hemodinâmica assim o determinou.

## **Mortalidade**

A mortalidade global do SMI no período estudado foi de 24%, tendo a mortalidade da amostra estudada (77,4%) mais do que triplicado esse valor; a mortalidade da amostra

estudada resultou da mortalidade no serviço, que foi de 67,7%, acrescida de 9,7% na mortalidade hospitalar (Diagrama 2). Estes resultados vão de encontro às evidências existentes, e não são de sobremaneira surpreendentes tendo em conta o estado já crítico em que estes doentes foram admitidos no SMI e a disfunção múltipla de órgão que todos vieram a desenvolver.

Tal como a prevalência, as estimativas de mortalidade variam largamente<sup>4</sup>, tendo as características das populações estudadas, as etiologias responsáveis pelo problema, as definições e critérios utilizados nos diferentes estudos, e a abordagem clínica levada a cabo uma enorme influência sobre o prognóstico da LRA.

Na década de 1990, a mortalidade em doentes críticos com LRA rondava os 50-60% ou até mais, e nessa altura, a melhoria neste aspeto era escassa desde a década de 60 apesar dos avanços no tratamento médico, de suporte e na TSFR.<sup>8,13</sup> Apesar do aumento da incidência, as taxas de mortalidade associadas à LRA têm-se mantido relativamente inalteradas nos últimos anos, com variação entre os 15 e os 60%<sup>2-4,11,19,20,24</sup>, implicando um aumento no número absoluto de mortes associadas à LRA.<sup>15</sup> Apesar dos significativos avanços nos cuidados médicos oferecidos a estes doentes, o aparente declínio na mortalidade a curto prazo associada à LRA parece ser ligeiro. Este facto pode dever-se, de uma maneira geral mas em particular no contexto da Medicina Intensiva, a dois aspetos fundamentais: por um lado, pode estar associado à melhoria dos cuidados de saúde que a evolução científica e tecnológica possibilitaram, não só aumentando a capacidade de identificação deste problema, como também permitindo a sobrevivência que, de outra forma, seria impossível em determinados doentes pelo menos a ponto de lhes ser identificada LRA; por outro lado, o decréscimo ligeiro da mortalidade a curto prazo pode relacionar-se com a tendência para maior gravidade dos doentes admitidos, como já referido grandemente influenciada pelo envelhecimento populacional, com prevalência crescente de múltiplas comorbilidades crónicas e maior

probabilidade de desenvolvimento de disfunção multi-orgânica consequente dessas mesmas comorbidades e das intervenções terapêuticas mais agressivas por elas determinadas.<sup>2,15,19</sup>

A LRA também se associa a taxas de mortalidade elevadas a longo prazo no período pós-hospitalização<sup>12</sup>, podendo chegar aos 70%.<sup>19,45</sup> Apesar de a LRA ser, por si só, um fator de risco independente para mortalidade<sup>4</sup>, a necessidade de TSFR associa-se a taxas de mortalidade tendencialmente mais elevadas, na ordem dos 40-80%.<sup>4,20,46</sup> A maior gravidade da LRA traduzida por classes superiores nos vários sistemas existentes também parecem associar-se a maior mortalidade.<sup>11,24,45,47</sup>

É provável que o risco aumentado de mortalidade possa também estar associado ao impacto negativo da LRA e da urémia associada sobre o sistema imunitário ao limitar as respostas fisiológicas adequadas à infecção<sup>20,47</sup>; isto é particularmente importante em doentes graves com patologia infecciosa e imunodeprimidos, como boa parte dos doentes da amostra estudada. Estes doentes tendem a entrar numa espiral de disfunção imunológica na sequência de um processo infeccioso previamente em curso ou iniciado durante a hospitalização, com resposta inflamatória maciça, persistente, que frequentemente culmina em disfunção múltipla de órgãos<sup>20</sup>, que determina só por si um maior risco de mortalidade.

Em alguns doentes com necessidade de tratamento em UCI, a mortalidade dita associada à LRA pode não se associar em exclusivo à lesão/disfunção renal, tendo em conta o seu carácter de alguma forma multissistémico e a sua simultânea contribuição e susceptibilidade a disfunção múltipla de órgãos<sup>2-4</sup>. Além disso, em alguns casos podem ser outros os problemas clínicos, concomitantes mas mais graves que a LRA, os principais determinantes da morte destes doentes. Esta discriminação pode ser difícil de fazer, e este aspeto é aparentemente pouco explorado nos estudos efetuados em populações com LRA.

### **Duração da lesão renal aguda, do internamento e recuperação da lesão renal aguda**

A duração média dos episódios de LRA foi de cerca de uma semana (7,45 dias), e a diferença entre os valores extremos deste parâmetro foi de 30 dias, com um terço (33,3%) dos episódios registados a apresentar o valor mínimo de duração observado de 1 dia. Embora a duração média tenha coincidido com o intervalo de duração da LRA observada em quase dois terços (63,6%) da amostra - até uma semana - a mediana inferior (4 dias) reflete a grande proporção de doentes com durações da LRA no SMI muito curtas condicionadas pela mortalidade precoce neste serviço, antes de completadas 48 horas de internamento.

A duração dos episódios de LRA é influenciada por vários fatores, destacando-se talvez as características inerentes aos indivíduos afetados como a idade, comorbilidades e reserva funcional, a situação que motivou internamento no SMI e a adequação e eficácia da terapêutica instituída. No entanto, estes fatores estão tão estreitamente inter-relacionados que a contribuição de cada um deles neste indicador é muito difícil de individualizar.

A duração média do internamento de 12,0 dias e a mediana de 4 dias refletem a grande proporção de doentes com internamentos curtos. Nestes destacam-se os internamentos com duração inferior a 48 horas, que corresponderam a mais de um terço do total da amostra e a doentes que faleceram pouco tempo após a admissão, e os internamentos até 10 dias que totalizaram 61,3% dos casos da amostra. Cerca de 38% dos doentes tiveram internamentos com duração acima da média, mas apenas 10% estiveram internados durante mais de um mês. A maioria dos doentes que teve tempos de internamento mais prolongado teve alta do SMI.

Apesar de não ter sido feita uma análise estatística mais aprofundada, não parece ter estado presente nesta amostra a tendência para aumento do tempo de internamento em associação com maior gravidade da LRA e com casos de LRA relacionados com sépsis observada em diversos estudos<sup>15</sup> havendo até uma aparente tendência inversa, uma vez que a grande maioria dos doentes com tempos de internamento mais prolongados no SMI sobreviveu pelo menos

até ter alta deste serviço. Tendo também em conta a permanência relativamente curta da grande maioria dos doentes no SMI, a maior duração da LRA no SMI também não parece ter-se associado a maior mortalidade (pelo menos a nível do SMI) como sugerido por alguns estudos<sup>45</sup>, verificando-se que os doentes que tiveram alta do serviço apresentaram tendencialmente episódios de LRA e internamentos mais prolongados.

Na linha do que foi já dito anteriormente, a grande maioria destes doentes deu entrada no SMI já com algum grau de disfunção renal aguda, por diversos motivos inerentes ao seu quadro clínico agudo, ao seu enquadramento em termos de comorbilidades e fatores de risco e, em alguns casos, talvez com alguma influência da abordagem clínica levada a cabo nos serviços de onde provinham. Muitos doentes deram entrada no SMI em anúria ou com débitos urinários bastante baixos e com tendência rapidamente decrescente, o que no caso dos que provinham de internamento em outros serviços pode traduzir deficiente vigilância de sinais de alarme para o declínio agudo da função renal e correção inadequada de desequilíbrios hidro-eletrolíticos e de eventuais fatores de risco.

Tratando-se de casos delicados e complexos e por isso, à partida, com um prognóstico menos favorável, não é estranho que, no contexto de disfunção múltipla de órgãos, a função renal tenha voltado a agravar-se ao fim de alguns dias, como ocorreu com dois doentes, que apresentaram mais do que um período com valores de creatininemia cumprindo critérios para diagnóstico de LRA. Os “primeiros episódios” tenderam a ser mais curtos do que os “segundos”, o que pode ser explicado pelo início de terapêutica mais agressiva com relativa estabilização do quadro clínico e melhoria mais ou menos rápida da disfunção renal ou, pelo menos, dos seus indicadores clínicos. Os “segundos episódios” tenderam a ser mais prolongados, talvez pelo facto de estes doentes terem já uma maior estabilidade global do quadro clínico em termos de ameaça vital apesar da disfunção renal, cuja recorrência num curto espaço de tempo poderá ter sido a razão para uma recuperação mais lenta.



A creatininemia média ao momento da alta (por transferência ou falecimento) correspondeu a uma redução de cerca de 30% relativamente aos valor médio apresentado ao momento da admissão. Esta redução poderá ter pelo menos duas interpretações que não se excluem mutuamente: por um lado, a abordagem terapêutica não só da LRA mas do quadro clínico global ter sido eficaz, com melhoria gradual dos valores analíticos apesar de na maioria dos casos não ter havido uma recuperação completa, e por outro o rebote dos estados hipermetabólicos e de rbdomiólise associados à doença aguda sobre o estado geral dos doentes, condicionando perda significativa de massa muscular e, conseqüentemente, menor produção de creatinina.

Excluindo os 8 doentes com DRC previamente conhecida, mais de metade dos doentes (52,2%) não recuperou a função renal até ao momento do falecimento (a maioria) ou da transferência para outro serviço, e apenas 17,4% atingiram recuperação completa; nos restantes 30,4% a recuperação foi parcial, e quase metade deles faleceram. Apesar de o número absoluto de doentes que reuniram condições para alta ter sido menor no grupo com recuperação completa da função renal, a proporção foi maior. Esta tendência sugere a importância da disfunção renal no quadro clínico, particularmente em doentes graves, e o seu impacto no prognóstico global, apesar de a sua influência ser difícil de quantificar.

Curiosamente, todos os doentes com DRC previamente conhecida recuperaram função renal, embora considerada uma recuperação relativa, parcial, e nunca como completa porque, em rigor, a função renal agravou a partir de uma “base” já irreversivelmente alterada; de facto, seria talvez mais expectável que pudesse não haver recuperação nestes doentes dado tratar-se de indivíduos com rins já debilitados. Foi sugerido por Parmar e cols. que a DRC modifica a resposta do organismo a estados sépticos condicionando possivelmente uma resposta inflamatória menos exuberante, e talvez isto possa justificar um menor rebote agudo sobre uma função renal cronicamente diminuída, traduzida quer por uma maior taxa de

recuperação quer por uma menor mortalidade comparativamente a doentes com LRA de origem séptica sem DRC.<sup>15</sup>

O rim tem uma capacidade notável de reparação após lesão, sendo a LRA causada por grande parte das etiologias potencialmente reversível.<sup>8</sup> Quando a lesão é ligeira, a estrutura renal normal é geralmente recuperada com sucesso; em lesões mais graves ou sobrepostas num rim previamente alterado esta reparação pode fazer-se de forma imperfeita, acarretando um maior risco de progressão para DRC<sup>4</sup>. A assunção de que a recuperação de um evento de LRA significa necessariamente recuperação da função renal de base tem sido questionada; hipoteticamente, a normalização da creatininémia poderá não equivaler exatamente a recuperação completa, mas sim a hiperfunção compensatória dos nefrónios não lesados ou a redução da produção de creatinina por depleção da massa muscular após doença aguda. Na realidade, o retorno à creatininémia de base após um evento de LRA pode ser apenas parcial ou nem sequer ocorrer, especialmente em doentes com DRC pré-existente e/ou mais idosos.<sup>4,19</sup> Os que sobrevivem têm um risco mais elevado, entre 3 a 20 vezes superior<sup>19,47</sup>, de vir a posteriormente a desenvolver DRC e/ou DRT, sendo talvez mais correto considerar-se a LRA apenas como potencialmente, e não completamente, reversível.<sup>19,46</sup> A LRA é hoje reconhecidamente um fator de risco para DRC de novo ou DRT em doentes com e sem DRC prévia e com aparente recuperação completa de LRA desenvolvida durante internamento hospitalar.<sup>4,21,47</sup> Várias evidências têm também mostrado um maior risco de progressão para DRC e desenvolvimento de DRT com a maior gravidade LRA. A progressão de uma DRC estabelecida para DRT parece ser acelerada por episódios intercorrentes de LRA, que elevam esse risco cerca de 4 vezes. É de salientar que também na população pediátrica existe um risco aumentado de DRC subsequente à ocorrência de LRA, sublinhando o seu papel independente de outros fatores de risco no desenvolvimento de DRC e a sua extrema importância como problema de saúde pública. Alguns fatores, nomeadamente a necessidade

de TSFR, a TFG estimada de base, a albuminémia e o estadió da LRA, parecem associar-se a progressão para DRC após LRA.

A fisiopatologia subjacente a esta progressão ainda não é clara; no entanto, a perda de nefrónios subsequente a um episódio de LRA e as alterações histopatológicas decorrentes da inflamação e dos processos de regeneração destas estruturas (nos quais a disrupção dos mecanismos de reparação associados ao ciclo celular pode prejudicar a regeneração) parecem ter um papel na lesão renal permanente potencialmente originada pela LRA, ao condicionarem hipertrofia e hiperfiltração glomerular, arteriosclerose, glomerulosclerose, lesão celular endotelial e fibrose túbulo-intersticial.<sup>47</sup>

Concluindo, os casos estudados nesta amostra são ilustrativos do que é descrito na vasta literatura que tem surgido no âmbito da LRA, nomeadamente a gravidade das patologias nas quais esta surge como complicação ou consequência, tendencialmente em indivíduos mais idosos e na presença de vários dos fatores de risco conhecidos, além das dificuldades no manuseamento clínico inerentes a este tipo de doentes. A necessidade praticamente generalizada de HDFVVC e de suporte aminérgico nestes doentes reflete as dificuldades na abordagem da LRA no contexto de disfunção múltipla de órgão, bem como a elevada mortalidade associada que, na maioria, se veio a verificar precocemente após a admissão.

### **Limitações do trabalho**

Apesar dos resultados conseguidos, presente estudo apresenta algumas limitações.

A principal limitação deste estudo prende-se com a dificuldade na classificação da LRA destes doentes criada pelo facto de se tratar de uma análise retrospectiva. Apesar dos registos dos débitos urinários horários de cada doente estarem disponíveis no processo clínico, a classificação AKIN é preferencialmente uma ferramenta dinâmica, sendo os critérios por ela

definidos mais fáceis de detetar em “tempo real” na prática clínica, em particular as alterações do débito urinário, uma vez que as variações desse parâmetro são muito dependentes das terapêuticas diurética, vasopressora, de reposição de volume e de substituição da função renal aplicadas em praticamente todos os doentes, tornando difícil a interpretação retrospectiva dos registos clínicos. Além disso, a influência sobre os resultados observados das terapêuticas e procedimentos efetuados por estes doentes antes da sua admissão no SMI, nomeadamente TSFR, antibioterapia e estudos contrastados, dificultam a caracterização da LRA apresentada neste serviço e tornam difícil perceber se esta foi um evento “de novo” ou se foi uma recorrência ou prolongamento de um processo já iniciado antes da admissão.

A indisponibilidade de um valor base da creatininemia na maioria dos doentes foi outra limitação encontrada, e que também tem sido identificada com frequência na literatura. Apesar de ser prática corrente e mesmo recomendada por alguns autores, o uso de estimativas dos valores basais da creatininemia para o diagnóstico e classificação da LRA é controverso<sup>21</sup> e perde fiabilidade quando aplicada em doentes em UCI.<sup>38</sup> Em doentes como os desta amostra, na sua maioria com idades avançadas e diversas comorbilidades o valor real tanto pode ser sub como sobrestimado, fazendo com que possam ser classificados em estadios que não refletem adequadamente o seu grau de LRA. No entanto, o impacto desse aspeto nesta amostra esse aspeto poderá não ter sido tão significativo em termos de classificação uma vez que todos doentes acabaram por atingir o estadio máximo devido à realização de TSFR.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Rui Alves, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, o interesse inculcido pela área da Nefrologia durante a Unidade Curricular correspondente do Mestrado Integrado em Medicina, e do qual surgiu o tema para este trabalho. Agradeço ainda toda a orientação, a qual me incentivou a encarar com empenho este mesmo trabalho que se veio a revelar um desafio.

Agradeço ao Professor Doutor Jorge Pimentel, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra toda a dedicação e disponibilidade na colaboração, todo o entusiasmo, motivação e conhecimento transmitidos ao longo destes meses e que me permitiram atingir os objetivos a que me propus, com dedicação e satisfação pelas competências e conhecimentos adquiridos.

Agradeço ainda aos meus pais e irmã a infinita paciência e apoio incondicionais demonstrados nos momentos mais difíceis de gerir durante a feitura deste trabalho e que se revelaram indispensáveis para a sua concretização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoste E, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit. Care Med.* 2008; **36**: S146–51.
2. Gopaluni S, Lines S, Lewington AJP. Acute kidney injury in the critically ill patient. *Curr. Anaesth. Crit. Care* 2010; **21**: 60–64.
3. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; **380**: 756–66.
4. Lameire N, Bagga A, Cruz D. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; **382**: 170–9.
5. Longo D, Fauci A, Kasper D, *et al.* Acute Kidney Injury. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw Hill Professional; 2011:2293–2308.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007; **11**: R31.
7. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2008; **28**: 436–46.
8. Abbs I, Cameron J. Epidemiology of acute renal failure in the intensive care unit. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998:133–141.
9. Gomes E, Antunes R, Dias C. Acute kidney injury in severe trauma assessed by RIFLE criteria: a common feature without implications on mortality? *Scand. J. Trauma, Resuscitation Emerg. Med.* 2010; **18**: 1–6.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2004; **8**: R204–12.
11. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2007; **73**: 538–46.
12. Crowley S, Peixoto A. Acute Kidney Injury in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2009; **30**: 29–43, vii–viii.
13. Shin JY, Cronin RE. Clinical features of acute renal failure. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998:773–782.
14. Cumming AD. Acute renal failure - definitions and diagnosis. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998:591–598.

15. Parmar A, Langenberg C, Wan L, *et al.* Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury. *Curr. Drug Targets* 2009; **1**: 1169–1178.
16. Kleinknecht D. Risk factors for acute renal failure in critically ill patients. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998:143–151.
17. Ftouh S, Thomas M. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013; **347**: f4930.
18. Palevsky PM. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; **20**: 76–84.
19. Chao C, Tsai H, Lin Y, *et al.* Acute kidney injury in the elderly: Only the tip of the iceberg. *J. Clin. Gerontol. Geriatr.* 2014; **5**: 7–12.
20. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *Transplantation* 2013; **95**: 653–7.
21. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2012; **120**: 179–184.
22. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; **56**: 122–131.
23. Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, *et al.* Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol.* 2011; **77**: 1072–1083.
24. Neves M, Fidalgo P, Gonçalves C, *et al.* Acute kidney injury in an internal medicine ward in a Portuguese quaternary hospital. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; **25**: 169–172.
25. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; **22**: 999–1006.
26. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care* 2008; **12**: R47.
27. Renda F, Mura P, Finco G, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; **17**: 45–9.
28. Lukaszewicz-Hussain A. Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity – Short review. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2010; **98**: 145–150.
29. Agostini M, Bianchin A. Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration. *Hum. Exp. Toxicol.* 2003; **22**: 165–7.
30. Krishna CVR, Rao PVLNS, Das GC, *et al.* Acute Renal Failure in Falciparum Malaria: Clinical Characteristics, Demonstration of Oxidative Stress, and Prognostication. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 2012; **23**: 296–300.

31. Nguansangiam S, Day NPJ, Hien TT, *et al.* A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop. Med. Int. Heal.* 2007; **12**: 1037–50.
32. Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, *et al.* Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. *Malar. J.* 2012; **11**: 96–104.
33. Longo D, Fauci A, Kasper D, *et al.* Chronic Kidney Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw Hill Professional; 2011:2308–2322.
34. Sarraf M, Schrier RW. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure Syndromes. *Int. J. Nephrol.* 2011: 293938.
35. Haase M, Müller C, Damman K, *et al.* Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib. Nephrol.* 2013; **182**: 99–116.
36. Ronco C, Maisel A. Volume Overload and Cardiorenal Syndromes. *Congest. Heart Fail.* 2010; **16 Suppl 1**: Si–iv.
37. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship Between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc. Ther.* 2012; **30**: 49–59.
38. Case J, Khan S, Khalid R, *et al.* Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; **2013**.
39. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; **57**: 734–44.
40. Rocco M, Montini L, Alessandri E. kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort. *Crit. Care* 2013; **17**: R174.
41. Sorlí L, Luque S, Grau S, *et al.* Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2013; **13**: 380.
42. Skinner D, Hardcastle T, Rodseth R, *et al.* The incidence and outcomes of acute kidney injury amongst patients admitted to a level I trauma unit. *Injury* 2013; **45**: 259–64.
43. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, *et al.* North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; **2**: 418–425.
44. Karvellas C, Farhat M, Sajjad I. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2011; **15**: R72.



45. Han S, Kim S, Ahn S, *et al.* Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013; **14**: 133.
46. Palevsky P, Zhang J, O'Connor T. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; **359**: 7–20.
47. Cohen S, Kimmel P. Long-term sequelae of acute kidney injury in the ICU. *Curr. Opin. Crit. Care* 2012; **18**: 623–8.