



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Análise de preditores de diálise e mortalidade em doentes com Lesão Renal Aguda

Daniela Cristina Gomes Moreira de Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Alves Filipe

Covilhã, maio de 2014

Agradecimentos

Aos meus pais e irmã por terem ajudado a construir a pessoa que hoje sou.

À minha irmã por todo o apoio incondicional que sempre me dá e por ser uma inspiração como pessoa e como profissional.

Ao meu homem por ser a minha casa e o meu porto seguro.

Aos meus amigos por nunca deixarem de acreditar em mim e por tornarem a minha vida académica um infinito de memórias inesquecíveis.

A todo o Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano pelo carinho e colaboração, em especial ao meu orientador, Dr. Rui Filipe, por todo o apoio e ensinamentos que me transmitiu ao longo da realização deste trabalho.

Por fim, e não menos importante, ao professor Jorge Gama pela colaboração estatística, o meu sincero obrigado.

Resumo

Introdução: A lesão renal aguda é uma complicação comum e crescente dos doentes hospitalizados, estando associada a uma elevada taxa de mortalidade. No entanto, pouca atenção é dada à lesão renal aguda associada à comunidade, ao acompanhamento dos doentes após a alta hospitalar ou à necessidade de diálise e à mortalidade a longo prazo. O objetivo principal deste trabalho foi identificar os preditores independentes de diálise e de mortalidade, assim como compreender o impacto, a longo prazo, da lesão renal aguda.

Material e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo dos 92 doentes internados no Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano, entre dezembro de 2009 e abril de 2013, com diagnóstico de lesão renal aguda. Foram incluídos todos os doentes adultos, consecutivos, com um internamento hospitalar superior a 24 horas. A lesão renal aguda foi definida como aumento da creatinina sérica acima de 2,0 mg/dL ou aumento superior ou igual a 1,5 vezes do valor de creatinina basal. Foram registadas variáveis clínicas e demográficas: idade, género, duração de internamento, causas da lesão renal aguda, comorbilidades (doença hepática crónica, doença coronária, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e diabetes), medicação habitual (anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas dos recetores da angiotensina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros nefrotóxicos), peso corporal, balanço hídrico, débito urinário em internamento, diagnóstico concomitante de sépsis, medicação e procedimentos realizados durante o internamento (ventilação, uso de amins, uso de furosemida superior a 60mg por dia, recurso a diálise e duração de diálise), bem como parâmetros laboratoriais (creatinina sérica basal, máxima e à data de alta; valores séricos máximos de potássio e fósforo, e mínimos de sódio, hemoglobina, bicarbonato e albumina). Foram também recolhidos os valores da creatinina sérica aos 6 e 12 meses após a alta hospitalar, assim como o estado clínico aquando a última observação médica. A recuperação da função renal foi definida como o restabelecimento de pelo menos 90% da TFG basal aos 12 meses. Para a análise estatística dos dados recolhidos foi utilizado o IBM SPSS Statistics 21.

Resultados: Dos 92 doentes incluídos no estudo, 53% eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 81 anos, com um intervalo interquartil de 13 anos. A lesão renal aguda foi pré-renal em 37%, renal em 57,6% e pós-renal em 5,4 % dos casos. Cinquenta e quatro por cento dos doentes necessitaram de diálise durante o internamento. Foram preditores independentes para a necessidade de diálise: oligúria (RC 4.501, IC 95% 1.189 a 17.031, $p= 0.027$), uso de furosemida endovenosa superior a 60mg por dia (RC 6.745; IC 95% 1.825 a 24.932; $p = 0,004$) e potássio sérico máximo (RC 2.875; IC 95% 1.628 a 5.080 , $p<0,001$). No período total do estudo, a mortalidade foi de 44,6%. A recuperação da função renal aos 12 meses ocorreu em

44,2% dos sobreviventes, contudo, 28,3% dos doentes não apresentaram dados disponíveis para esta avaliação. Foram preditores independentes de mortalidade a idade aquando o episódio de lesão renal aguda (RC 1,070, IC 95% 1,012 a 1,131, $p=0,018$), o maior valor de creatinina sérica durante o internamento (RC 0,518; IC 95% 0,364 a 0,736; $p < 0,001$), o valor da creatinina sérica à data de alta (RC 1,561, IC 95% 1,117 a 2,182, $p = 0,009$) e a realização de diálise durante o internamento (RC 14,486; IC 95% 3,341 a 62,813; $p < 0,001$).

Conclusão: Na nossa amostra, o estado de oligúria, o uso de elevadas doses de furosemida e o valor máximo de potássio sérico, mensurado ao longo do internamento, foram preditores independentes para necessidade de diálise em pacientes com lesão renal aguda. A idade, a creatinina sérica basal, o valor máximo de creatinina sérica e a necessidade de diálise durante o internamento foram preditores independentes de mortalidade. Estas observações sugerem que o risco de diálise e o de mortalidade pode ser estimado relativamente cedo no curso desta síndrome. Estudos devem continuar a ser feitos com o objetivo de definir modelos preditores destes desfechos desfavoráveis. Melhorar a sensibilidade do diagnóstico da lesão renal aguda, assim como oferecer um prognóstico preciso e estratificar com maior acurácia e precocidade aqueles que beneficiariam de intervenções terapêuticas, deverão ser o enfoque dos novos estudos.

Palavras-chave

Lesão Renal Aguda. Preditores. Diálise. Mortalidade.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury is a common and growing complication of hospitalized patients, associated with a high mortality rate. However, little attention is given to community acquired acute kidney injury, as well as the monitoring of the patients after discharge, including the need for dialysis and long-term mortality. The objective of this work was to identify independent predictors of dialysis and mortality, as well as to understand the long term impact of acute kidney injury.

Material and Methods: Retrospective cohort study of 92 patients hospitalized in the Department of Nephrology of Hospital Amato Lusitano between December 2009 and April 2013. All consecutive, adult patients, with a hospital admission higher than 24 hours and acute kidney injury diagnosis were included. Acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine above 2.0 mg/dL or an increase equal or greater than 1.5 times the baseline creatinine value. Clinical and demographic variables were recorded: age, gender, length of stay, causes of acute kidney injury, comorbidities (chronic liver disease, heart disease, hypertension, stroke and diabetes), usual medication (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin-converting enzyme inhibitors and other nephrotoxic drugs), body weight, fluid balance, urine output, concomitant diagnosis of sepsis, medications and procedures performed during hospitalization (ventilation, use of amines, furosemide > 60mg per day, use of dialysis and duration of dialysis), and laboratory parameters (baseline serum creatinine, maximum serum creatinine and serum creatinine at discharge, maximum serum potassium, maximum serum phosphorus, minimum serum sodium, minimum value of bicarbonate, hemoglobin and albumin) . The serum creatinine values at 6 and 12 months after the date of discharge were also collected, as well as the clinical status at the last medical observation. The recovery of renal function was defined as the restoration of at least 90% of baseline GFR at 12 months. The IBM SPSS Statistics 21 program was used for statistical analysis of the data collected.

Results: Of 92 patients enrolled, 53% were male and the median age was 81 years. Acute kidney injury was pre-renal in 37%, intrinsic in 57.6 % and post-renal in 5.4% of cases. Fifty four percent of patients required dialysis during hospitalization. Identified as independent predictors of dialysis were oliguria (OR 4.501, 95% CI 1,189-17,031, $p = 0.027$), use of intravenous furosemide greater than 60mg per day (OR 6.745, 95% CI 1,825-24,932, $p = 0.004$) and maximum serum potassium (OR 2.875, 95% CI 1,628-5,080, $p < 0.001$). During the total time of study the mortality was 44.6%. Recovery of renal function at 12 months occurred in 44,2% of survivors, however 28.3 % of patients had no data available for evaluation. Independent predictors of mortality were age (OR 1.070, 95% CI 1.012 to 1.131, $p = 0.018$), the highest value of serum creatinine during

hospitalization (OR 0.518, 95% CI 0.364 to 0.736; $p < 0.001$), serum creatinine at discharge (OR 1.561, 95% CI 1.117 to 2.182, $p = 0.009$) and performing dialysis during hospitalization (OR 14.486, 95% CI 3.341 to 62.813, $p < 0.001$).

Conclusion: In our sample the state of oliguria, the use of high-dose of furosemide and the maximum serum potassium measured during the hospitalization are independent predictors of dialysis. As well as age, baseline serum creatinine, the maximum value of serum creatinine and need for dialysis during hospitalization are important independent predictors of mortality. Continuous efforts must be directed at refining predictive models of acute kidney injury and its major outcomes. Improvement of the diagnosis sensitivity of acute kidney injury, as well as more accurate stratification of patients aimed to benefit from earlier therapeutic interventions and to offer precise prognosis, should be the focus of further studies.

Key Words

Acute kidney injury. Predictors. Dialysis. Mortality.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de acrónimos	xi
1. Introdução	1
2. Material e Métodos	4
3. Resultados	5
4. Discussão	17
5. Conclusão	20
Referências Bibliográficas	21
Anexos	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Amostra final	4
Figura 2 - Distribuição por faixa etária	6
Figura 3 - Curva ROC da análise multivariada para predição de diálise	11
Figura 4 - Curva ROC da análise multivariada para predição de mortalidade	13
Figura 5 - Análise da sobrevida dos doentes	14
Figura 6 - Análise da sobrevida de acordo com a etiologia	15
Figura 7 - Análise da sobrevida de acordo com a realização de diálise	16

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Comparação dos critérios <i>RIFLE</i> e <i>AKIN</i> para diagnóstico de LRA	2
Tabela 2 - Distribuição por género	5
Tabela 3 - Comorbilidades	6
Tabela 4 - Categoria das causas de lesão renal aguda	7
Tabela 5 - Características clínico-laboratoriais da amostra	7
Tabela 6 - Características da amostra estratificada por diálise	9
Tabela 7 - Análise de regressão logística para predição de diálise	10
Tabela 8 - Cálculo da área sob a curva ROC da análise multivariada para predição de diálise	11
Tabela 9 - Características da amostra estratificada por mortalidade	12
Tabela 10 - Análise de regressão logística para predição de mortalidade	13
Tabela 11 - Cálculo da área sob a curva ROC da análise multivariada para predição de mortalidade	14
Tabela 12 - Estado clínico	14
Tabela 13 - Recuperação da função renal aos 12 meses de acompanhamento	16
Tabela 14 - Biomarcadores da LRA	19

Lista de Acrónimos

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

AKIN- Acute Kidney Injury Network

ARAs - antagonistas do receptor de angiotensina

AVC - Acidente Vascular Cerebral

DM - Diabetes Mellitus

DRC - Doença Renal Crónica

EV - Endovenoso

HTA - Hipertensão Arterial

IECAs - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IL-18 - interleucina 18

KIM-1 - Kidney injury molecule

LRA - Lesão Renal Aguda

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*

NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin

RIFLE - risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage renal failure

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

1. Introdução

1.1- Objetivos

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum, crescente e potencialmente fatal em doentes hospitalizados. Dependendo da definição usada, a literatura descreve uma prevalência entre 1 e 25%, com uma taxa de mortalidade entre 15 e 60% (1).

Nas últimas décadas, diversos trabalhos têm documentado uma forte associação entre o desenvolvimento de LRA e uma elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, assim como uma maior duração de internamento e seus custos associados (2).

Contudo, pouca atenção é atualmente dada aos doentes internados por LRA após alta dos cuidados de saúde. A mortalidade a longo prazo continua pouco estudada, assim como a avaliação dos fatores de risco para necessidade de tratamento dialítico e para mortalidade. Tal acontece, provavelmente, devido à aparente reversibilidade do episódio clínico da LRA, refletido pela melhoria do nível sérico de creatinina (3). No entanto, estudos experimentais em animais demonstraram que a LRA causa lesões permanentes à microvasculatura renal e que as alterações estruturais e funcionais consequentes aumentam o risco a longo prazo de doença renal crónica (DRC), doenças cardiovasculares e de morte (4, 5).

O presente trabalho surge nesse sentido e tem como objetivos principais compreender o impacto da LRA e seus resultados a longo prazo, bem como identificar quais os preditores independentes de necessidade de diálise e de mortalidade.

1.2 - Revisão Teórica

A LRA, previamente conhecida como “Insuficiência Renal Aguda”, é uma síndrome clínica caracterizada pela perda súbita da função renal com consequente acúmulo de produtos azotados no sangue (ureia e creatinina), geralmente acompanhada da diminuição da diurese (1). Esta mudança de terminologia enfatiza que o espectro desta síndrome é mais amplo do que o termo “insuficiência renal” sugere, ou seja, a LRA compreende um largo espectro de doentes que não necessariamente apresentam alteração grave da função renal a ponto de requerer tratamento dialítico. De facto, na maioria dos casos a redução da função renal é apenas moderada (6).

Nas últimas décadas, muitos conceitos diferentes foram utilizados para definir LRA, levando a uma disparidade importante na incidência e mortalidade descrita nas publicações, tornando difícil a comparação dos vários estudos publicados até então. Em 2004, o *Acute Dialysis Quality Initiative group* propôs um novo critério de classificação universal da LRA, denominado com o acrónimo *RIFLE* (*risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage renal failure*), integrando quer os valores da creatinina sérica, quer os valores do débito urinário (tabela 1) (7, 8).

Tabela 1. Comparação dos critérios RIFLE e AKIN para diagnóstico e classificação de LRA

RIFLE		AKIN
<u>creatinina sérica (Crs)</u>	<u>volume urinário</u> (comum para ambos)	<u>creatinina sérica (Crs)</u>
Risk: Aumento na Crs x 1,5 ou diminuição na TFG > 25%	< 0,5ml/kg/h por > 6h	Estadio 1: Aumento na Crs > 0,3 mg/dl ou $\geq 1,5$ a 2x valor de base
Injury: Aumento na Crs x 2 ou diminuição na TFG > 50%	< 0,5ml/kg/h por > 12h	Estadio 2: Aumento na Crs > 2 a 3x valor de base
Failure: Aumento na Crs x 3 ou CRs > 4mg/dl (com um aumento agudo > 0,5 mg/dl) ou diminuição na TFG > 75%	< 0,5ml/kg/h por 24h ou anúria por 12 h	Estadio 3: Aumento na Crs > 3x valor de base ou Crs > 4mg/dl (com um aumento agudo > 0,5 mg/dl)

Tabela 1. Comparação dos critérios RIFLE e AKIN para diagnóstico e classificação de LRA (continuação)

RIFLE	AKIN
<u>creatinina sérica</u>	<u>volume urinário</u> (comum para ambos)
	<u>creatinina sérica</u>
<i>Loss:</i> Insuficiência renal aguda persistente (> 4 semanas) com perda completa da função renal	
<i>End-stage kidney disease:</i> Permanência da insuficiência renal por > 3 meses	

Em março de 2007, surgiu uma nova proposta pelo grupo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* (tabela 1), que definiu LRA como a elevação mínima absoluta da creatinina sérica de 0,3mg/dl, num intervalo de apenas 48 horas (8, 9).

Atualmente, tem-se proposto uma classificação que integra nos seus critérios os biomarcadores de lesão renal, de forma a melhorar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico de LRA (10).

Não obstante às diversas variações epidemiológicas, estudos recentes descrevem que a incidência da LRA tem vindo a aumentar ao longo do tempo, complicando 5 a 7% dos internamentos hospitalares por doenças agudas e até 30% das admissões nas unidades de cuidados intensivos (11). Em Portugal existe uma enorme lacuna no que concerne a dados epidemiológicos desta síndrome, especialmente no acompanhamento a longo prazo.

Os dados existentes relativos à etiologia da LRA mostram-nos que, nos países desenvolvidos, os principais diagnósticos de LRA comunitária são a azotemia pré renal e a agudização de DRC pré-existente, secundária a hipovolémia nos doentes idosos e ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antagonistas dos recetores de angiotensina (ARAs) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) nos doentes diabéticos (11-13). Outros fatores de risco têm sido igualmente associados, nomeadamente idade avançada, doença renal prévia, diabetes mellitus (DM) e outras comorbilidades, como as doenças cardiovasculares (11).

2. Material e Métodos

Estudo de coorte retroespectivo de 92 doentes internados no Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano, entre dezembro de 2009 e abril de 2013, com diagnóstico de LRA.

Foram incluídos todos os doentes consecutivos, com idade superior ou igual a 18 anos, internamento hospitalar superior a 24 horas e diagnóstico de LRA.

A LRA foi definida como aumento da creatinina sérica acima de 2,0 mg/dL ou aumento superior ou igual a 1,5 vezes do valor de creatinina basal.

Foram excluídos doentes transplantados renais e doentes em estadio 5 de DRC.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma recolha de dados clínicos e demográficos dos doentes em estudo, através da consulta dos processos clínicos hospitalares. Foram registadas as seguintes variáveis: idade, género, duração de internamento, causas da lesão renal aguda, comorbilidades (doença hepática crónica, doença coronária, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e diabetes), medicação habitual (anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e outros nefrotóxicos), peso corporal, balanço hídrico em internamento, débito urinário em internamento, diagnóstico concomitante de sépsis, medicação e procedimentos realizados durante o internamento (ventilação, uso de amins, uso de furosemida >60mg endovenosa (EV) por dia, recurso a diálise e duração de diálise), bem como parâmetros laboratoriais (creatinina sérica basal, máxima e à data de alta; valores séricos máximos de potássio e fósforo, e mínimos de sódio, hemoglobina, bicarbonato e albumina). Foram também recolhidos os valores da creatinina sérica aos 6 e 12 meses após a alta hospitalar, assim como o estado clínico aquando a última observação médica.

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi calculada com base na fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). A recuperação da função renal foi definida como o restabelecimento aos 12 meses de pelo menos 90% da TFG basal.

Para a análise estatística dos dados recolhidos foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21 (IBM, Estados Unidos da América). Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos sempre que o respetivo valor de prova (valor-p, p) não excedeu o nível de significância de 5%.

3. Resultados

No período de dezembro de 2009 a abril de 2013 foram internados 100 doentes com o diagnóstico de LRA no Hospital Amato Lusitano. Destes, 8 foram excluídos porque não apresentavam dados suficientes para análise (Figura 1).

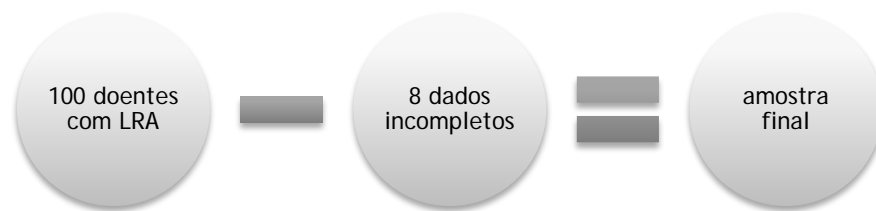


Figura 1- Amostra final

3.1 Características clínico-demográficas da amostra

A amostra estudada era composta por 43 mulheres (46,7%) e 49 homens (53,3%), (Tabela 2), com uma mediana de idade de 81 anos e um intervalo interquartil de 13 anos. A idade não é normalmente distribuída (teste de Kolmogorov-Smirnov, com correção de Lilliefors, com valor de prova <0,001) e é assimétrica negativa, atendendo à predominância de doentes com idade avançada. Sessenta e oito por cento dos doentes apresentava idade superior ou igual a 75 anos (Figura 2).

Tabela 2 - Distribuição por género

Género	Frequência	Percentagem
Masculino	49	53,3
Feminino	43	46,7
Total	92	100

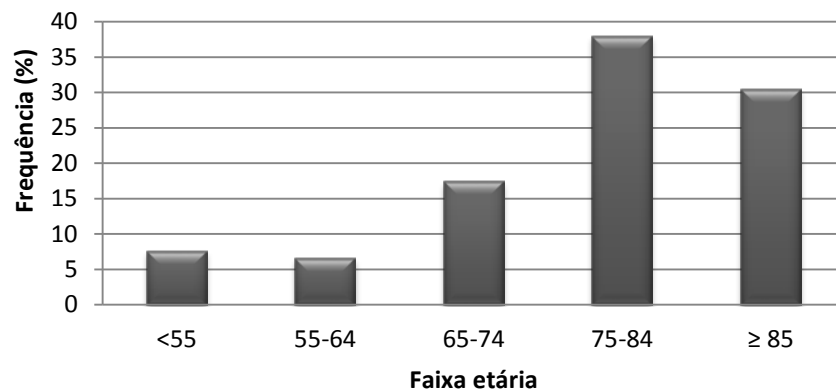


Figura 2 . Distribuição por faixa etária

Do total dos 92 doentes estudados, 72,8% tinham hipertensão arterial (HTA) e 38,0% diabetes mellitus (DM). As comorbilidades AVC, doença hepática crónica e doença coronária estavam presentes em 18,5, 7,6 e 14,1% dos casos, respetivamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Comorbilidades

Comorbilidades	Frequência	Percentagem
Diabetes	35	38,0
Hipertensão Arterial	67	72,8
Acidente Vascular Cerebral	17	18,5
Doença Hepática Crónica	7	7,6
Doença coronária	13	14,1

Quanto à categoria das causas de LRA, 37,0% foram pré-renais, 57,6% renais e apenas 5,4% pós-renais (Tabela 4). Das causas renais, 32,0% foram atribuídas a sépsis.

Tabela 4 - Categoria das causas de lesão renal aguda

Categoria	Frequência	Porcentagem
Pré-Renal	34	37,0
Renal	53	57,6
Pós-Renal	5	5,4
Total	92	100

A média do tempo de internamento foi de $10,2 \pm 8,6$ dias.

O diagnóstico de sépsis à admissão estava presente em 18,5% dos doentes. Foi usado contraste em 2,2% dos doentes durante o episódio que motivou o internamento. O uso de medicação habitual com AINEs, ARAs ou IECAs e outros nefrotóxicos foi encontrado em 44,6%, 55,4% e 71,7% dos casos, respetivamente.

Vinte e nove por cento apresentaram períodos de oligúria, 10,9% necessitaram de aminas vasoativas, 8,7% de ventilação mecânica e 30,4% necessitaram de furosemida acima de 60mg/dia EV (Tabela 5).

Tabela 5 - Características clínico-laboratoriais da amostra

Variáveis	Porcentagem total [†] Média (\pm DP)
Sepsis [†]	18,5
Uso de contraste em internamento [†]	2,2
AINEs [†]	44,6
IECAs ou ARAs [†]	55,4
Outros nefrotóxicos [†]	71,7

Tabela 5 - Características clínico-laboratoriais da amostra (continuação)

Variáveis	Percentagem total ¹ Média (± DP)
Oligúria ¹	29,3
Ventilação ¹	8,7
Aminas ¹	10,9
Furosemida ≥ 60mg/dia EV ¹	30,4
Creatinina basal (mg/dL) ²	1,53 ± 0,98
Creatinina máxima (mg/dL) ²	5,96 ± 2,59
Creatinina à data de alta ²	2,56 ± 1,91
Potássio máximo (mEq/L) ²	5,38 ± 1,34
Fósforo máximo (mEq/L) ²	6,04 ± 2,23
Sódio mínimo (mEq/L) ²	134,26 ± 6,1
Hemoglobina mínima (g/dL) ²	11,05 ± 3,14
Bicarbonato mínimo (mmol/L) ²	15,09 ± 6,33
Albumina mínima (g/dL) ²	2,77 ± 0,58

3.2 Características clínico-laboratoriais da amostra estratificada por diálise

Durante o internamento, 54,0% dos doentes necessitaram de diálise.

Para a verificação de existência de associação entre características clínico-laboratoriais e a necessidade de diálise recorreu-se ao teste do Qui-Quadrado (Chi-square test) e ao teste exato de Fisher para as variáveis categóricas; foi utilizado o teste t de student para as variáveis contínuas (Tabela 6).

Tabela 6 - Características clínico-laboratoriais da amostra estratificada por diálise

Variável	Diálise		Valor p
	Sim n=50	Não n=42	
Idade (anos) ²	78,0	75,8	0,411 ^a
Sexo masculino ¹	60,0	45,2	0,209 ^b
Categoria das causas de LRA			
Pré-renal	28,0	47,6	0,106 ^c
Renal	64,0	50,0	
Pós-renal	8,0	2,5	
Diabetes ¹	54,0	19,0	0,001 ^b
Nefrotóxicos ¹	70,0	73,8	0,817 ^b
Sépsis ¹	28,0	7,1	0,009 ^b
Peso à data de entrada (kg) ²	72,09	67,86	0,196 ^a
Peso à data de saída (Kg) ²	67,64	67,81	0,956 ^a
Oligúria ¹	44,0	11,90	0,001 ^b
Duração oligúria (dias) ²	3,89	2,80	0,662 ^a
Furosemida > 60mg/dia ¹	48,0	9,50	< 0,001 ^b
Aminas ¹	18,0	2,40	0,019 ^b
Creatinina basal (mg/dL) ²	1,73	1,28	0,030 ^a
Creatinina máxima (mg/dL) ²	6,70	5,33	0,019 ^a
Potássio máximo (mEq/L) ²	5,91	4,75	< 0,001 ^a
Fósforo máximo (mEq/L) ²	6,59	5,39	0,009 ^a
Sódio mínimo (mEq/L) ²	130,62	136,40	0,073 ^a
Bicarbonato mínimo (mmol/L) ²	13,56	18,29	0,016 ^a
Hemoglobina mínima (g/dL) ²	9,37	13,06	0,18 ^a

1 Percentagem total. 2 Média. a teste t de student. b teste exato de Fisher. c teste do qui-quadrado

Através da análise univariável dos dados verificou-se que, entre as comorbilidades, a diabetes parece estar associada a necessidade de diálise. O diagnóstico de sépsis e a presença de um período de oligúria, bem como a necessidade de aminas ou doses elevadas de furosemida parecem predizer o mesmo desfecho.

Os parâmetros laboratoriais creatinina sérica basal mais elevada, pico de creatinina sérica durante a agudização, níveis séricos de potássio e de fósforo mais elevados ou de bicarbonatos mais baixos parecem predizer necessidade de diálise.

3.4 Análise da regressão logística multivariada para predição de diálise

Na análise multivariada foram utilizadas as variáveis com significância estatística na regressão logística univariada (Tabela 6). Após análise pelo Teste de Wald, permanecerem preditores independentes de diálise a presença de um período de oligúria, a necessidade de furosemida EV superior a 60mg/dia e os valores de potássio sérico (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise da regressão logística para predição de diálise

Variáveis	RC	IC 95% para RC		Teste de Wald Valor p
		inferior	superior	
Oligúria	4.501	1.189	17.031	0.027
Fez furosemida > 60mg/dia EV	6.745	1.825	24.932	0.004
Potássio sérico máximo	2.875	1.628	5.080	<0,001

A área abaixo da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) (Figura3) foi de 0.863 (Tabela 8), o que reflete um bom poder discriminativo do modelo utilizado.

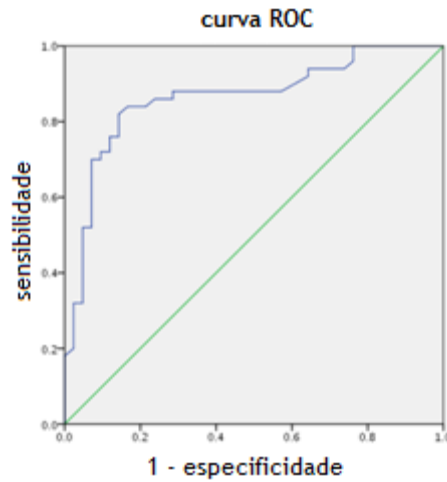


Figura 3 - Curva ROC da análise multivariada para predição de diálise

Tabela 8 - Cálculo da área sob a curva ROC da análise multivariada para predição de diálise

área da curva	Valor p	IC 95% para RC	
		inferior	superior
0,863	<0,001	0,785	0,941

3.5 Características clínico-laboratoriais da amostra estratificada por mortalidade

A taxa de mortalidade durante o tempo do estudo foi de 44,6%.

Para a verificação de existência de associação entre características clínico-laboratoriais e a necessidade de mortalidade recorreu-se ao teste do Qui-Quadrado (Chi-square test) e teste exato de Fisher para as variáveis categóricas; o teste t de student foi utilizado para as variáveis contínuas (Tabela 9).

Tabela 9 - Características clínico-laboratoriais da amostra estratificada por mortalidade

Variável	Óbito		Valor p
	Sim n=41	Não n=52	
Idade (anos) ²	80,6	74,1	0,014 ^a
Sexo masculino ¹	51,2	54,9	0,834 ^b
Categoria das causas de LRA			
Pré-renal ¹	39,0	53,3	0,517 ^c
Renal ¹	58,5	56,9	
Pós-renal ¹	2,4	7,8	
Nefrotóxicos ¹	75,6	68,6	0,494 ^b
Sépsis ¹	26,8	11,8	0,103 ^b
Oligúria ¹	39,0	21,6	0,106 ^b
Duração oligúria (dias) ²	4,6	2,5	0,293 ^a
Furosemida > 60mg/dia ¹	39,0	23,5	0,118 ^b
Aminas ¹	22,0	2,0	0,004 ^b
Ventilação ¹	14,6	3,9	0,133 ^b
Creatinina basal (mg/dL) ²	1,85	1,27	0,004 ^a
Creatinina máxima (mg/dL) ²	5,30	6,69	0,018 ^a
Creatinina à data de alta (mg/dL) ²	3,06	2,17	0,026 ^a
Potássio máximo (mEq/L) ²	5,51	5,28	0,420 ^a
Fósforo máximo (mEq/L) ²	6,51	5,67	0,071 ^a
Sódio mínimo (mEq/L) ²	133,29	133,24	0,986 ^a
Bicarbonato mínimo (mmol/L) ²	16,52	13,68	0,130 ^a
Hemoglobina mínima (g/dL) ²	12,07	10,24	0,508 ^a
Diálise ¹	70,7	41,2	0,006 ^b

1 Percentagem total. 2 Média. a teste t de student. b teste exato de Fisher c teste do qui-quadrado

Através da análise univariável dos dados verificou-se que a idade, o uso de aminas e a necessidade de diálise durante o internamento parecem predizer uma maior mortalidade.

Os parâmetros laboratoriais creatinina sérica basal mais elevada, o pico de creatinina sérica durante a agudização e o valor da creatinina à data de alta parecem predizer o mesmo desfecho.

3. 6 Análise da regressão logística multivariada para predição de mortalidade

Na análise multivariada foram utilizadas as variáveis com significância estatística na regressão logística univariada (Tabela 9). Após análise pelo Teste de Wald, permanecerem preditores independentes de mortalidade a idade mais avançada aquando o episódio de LRA, o valor sérico de creatinina mais elevado durante o internamento, a creatinina sérica à data de alta e a necessidade de diálise (Tabela 10).

Tabela 10- Análise da regressão logística multivariada para predição de mortalidade

Variáveis	RC	IC 95%		Teste de Wald Valor p
		inferior	superior	
Idade	1,070	1,012	1,131	0,018
Creatinina sérica máxima	0,518	0,364	0,736	<0,001
Creatinina sérica à data alta	1,561	1,117	2,182	0,009
Dialise	14,486	3,341	62,813	<0,001

A área abaixo da curva ROC (Figura4) foi de 0,903 (Tabela 11), o que reflete um bom poder discriminativo do modelo utilizado.

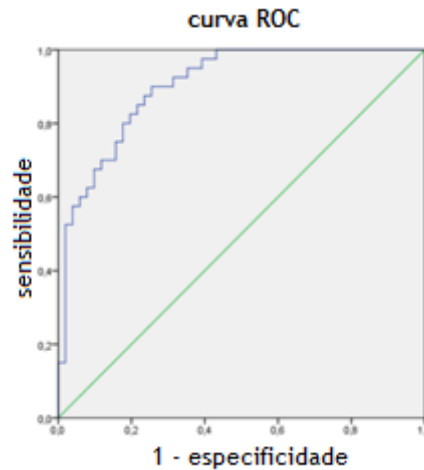


Figura 4 - Curva ROC da análise multivariada para predição de mortalidade

Tabela 11 - Cálculo da área sob a curva ROC da análise multivariada para predição de mortalidade

área da curva	Valor p	IC 95% para RC	
		inferior	superior
0,903	<0,001	0,943	0,963

3.7 Análise da sobrevida e da recuperação da função renal

A média do tempo de seguimento dos doentes foi de $40,3 \pm 49,5$ semanas. Na tabela 13 encontra-se descrito o estado clínico dos doentes aquando da última observação clínica.

Tabela 12 - Estado clínico

Estado clínico	Frequência	Percentagem
Vivo em consulta	24	26,1
Vivo mas perda de seguimento	25	27,2
Vivo em diálise	2	2,2
Morto seguido em consulta	25	27,2
Morto sob diálise	16	17,4
Total	92	100

Na análise de sobrevida da nossa amostra verificou-se que a esta era de 40% às 100 semanas de seguimento (Figura 5).

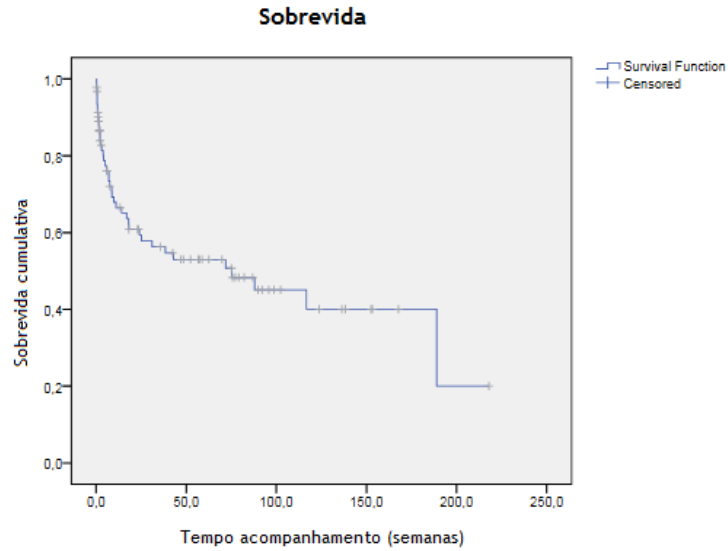


Figura 5 - Análise de sobrevida dos doentes

Da análise da sobrevida de acordo com a categoria das causas de LRA constatou-se tendência para mortalidade superior na categoria pre-renal, seguida da renal e por último da pós-renal, embora não se tenha verificado significância estatística (Kaplan Meyer com valor p de 0,373).

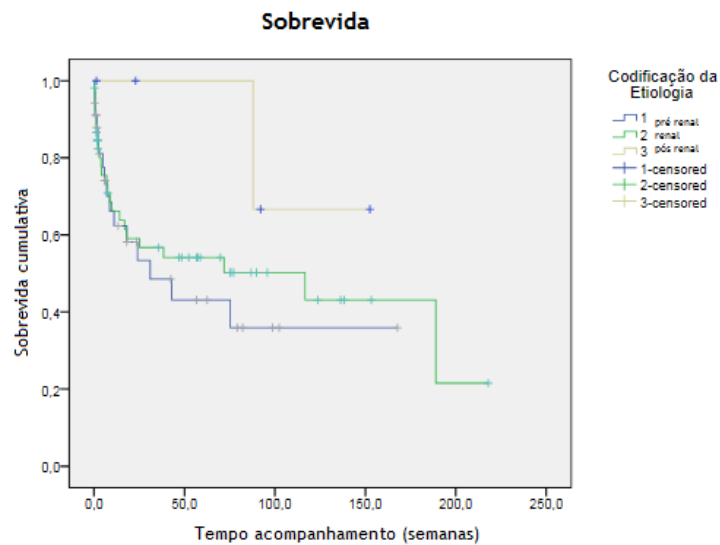


Figura 6 - Análise da sobrevida de acordo com a etiologia

A análise de sobrevivência revela que doentes com necessidade de diálise apresentaram maior taxa de mortalidade (Kaplan Meyer com valor p de 0,027) (Figura 7).

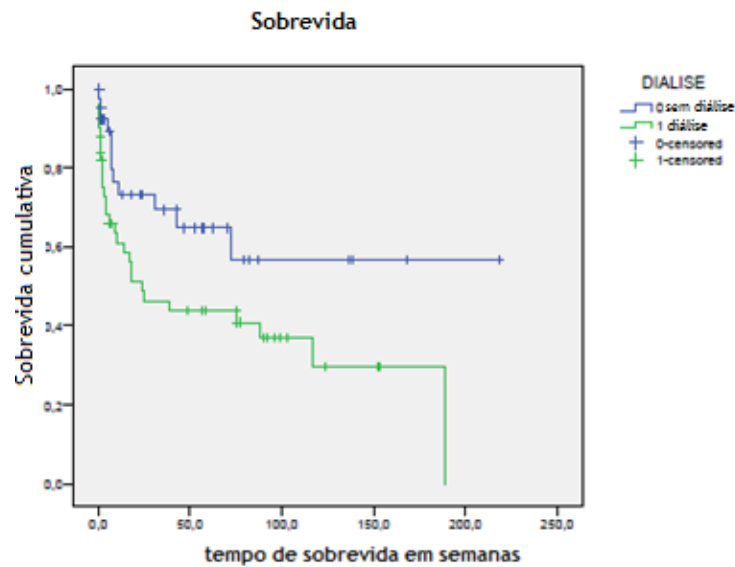


Figura 7 - Análise da sobrevivência de acordo com a realização de diálise

Dos sobreviventes ao internamento, 44,2% apresentaram uma recuperação completa da sua função renal aos 12 meses. Contudo, 28,3% dos doentes não foram considerados nesta análise por insuficiência de dados (Tabela 13).

Tabela 13 - Recuperação da função renal aos 12 meses de acompanhamento

Recuperação da função renal aos 12 meses	Frequência	Porcentagem
Sim	19	44,2
Não	24	55,8
Total	43	100

4. Discussão

O presente estudo trata-se de uma coorte retrospectiva e observacional de 92 doentes internados no Hospital Amato Lusitano com diagnóstico de LRA. Do ponto de vista epidemiológico, a população estudada é principalmente constituída por idosos, com uma mediana de idade de 81 anos, e possui um ligeiro predomínio do sexo masculino. Das comorbilidades avaliadas, as mais frequentemente encontradas na população estudada foram HTA e DM. A amostra apresenta um perfil de baixa gravidade, evidenciado pelo uso pouco frequente de drogas vasoativas e de ventilação mecânica.

Relativamente à categoria das causas de LRA observou-se um predomínio de causas renais, com 32% destas atribuídas a sépsis, imediatamente seguidas por causas pré-renais, com uma percentagem total de quase 40%. Não se confirmou, contudo, as causas pré-renais, nomeadamente azotémia pré-renal e agudização hipovolémica da DRC, como predominantes na LRA comunitária. A explicação para esta situação reside principalmente no uso crescente de nefrotóxicos pela população geral, dos quais se destacam a metformina e os diversos antibióticos tóxicos ao rim.

Apesar de existirem poucos estudos sobre a epidemiologia da LRA na comunidade, a nossa casuística vai de encontro a um estudo realizado por *Ali et al*, na Escócia, que reportou uma incidência anual de 1811 ppm, com uma média de idade de 76 anos, predomínio do sexo masculino e com as etiologias mais frequentes sendo a sépsis (47%) e a hipovolemia (32%) (12).

Objetivámos com este estudo identificar quais os preditores de diálise e de mortalidade em doentes com LRA. Como variáveis independentes predictoras de diálise identificamos oligúria, o uso de furosemida EV acima dos 60mg/dia e o valor máximo de potássio sérico mensurado ao longo do internamento. O uso de elevadas doses de furosemida sugere-nos a presença de doentes com oligúria refratária às medidas conservadoras, nomeadamente ao uso de diuréticos, que se sabe ser uma das indicações mais universalmente aceites para o início do tratamento dialítico (14). Assim, é lógico pensar que, quer a presença de oligúria, quer o uso de elevadas doses de furosemida EV, são preditores válidos de diálise. Quanto ao valor máximo de potássio sérico, especialmente quando refratário ao tratamento farmacológico, é uma complicação conhecida e potencialmente fatal da LRA, considerada também umas das principais indicações para diálise (14).

Por fim, é sabido que a nefropatia diabética é uma das principais causas de DRC, contribuindo também para a necessidade de diálise nestes doentes aquando uma agudização da sua doença (15). Na nossa amostra, apesar de apresentar uma forte relação com o desfecho da diálise (Teste de Fisher com valor p de 0,001), a diabetes perde a sua significância estatística como preditora independente de diálise quando colocada no modelo multivariada de regressão logística.

Embora não exista consenso sobre indicações específicas para o início do tratamento dialítico, *Ricci e colaboradores* encontraram, através de um inquérito realizado com nefrologistas e intensivistas, que as indicações mais frequentes foram oligúria ou anúria (14). Outros parâmetros comumente utilizados foram os níveis séricos de creatinina, valor máximo de potássio sérico e edema pulmonar (15). Embora existam poucos ensaios clínicos randomizados procurando determinar o momento mais adequado para iniciar o tratamento dialítico na LRA, existe consenso de que estas terapias devem ser iniciadas precocemente (16).

Neste trabalho, a mortalidade geral encontrada foi de 44,6%, sendo que a grande maioria desta fatia foi submetida a tratamento dialítico, com uma percentagem total de 71%. Analisando a sobrevida, também se conclui que, com o passar do tempo de acompanhamento após a alta hospitalar, os doentes submetidos a terapia renal de substituição apresentaram maior mortalidade que os que não foram submetidos.

Conforme esperado, como fatores preditivos independentes de mortalidade, identificamos a idade avançada aquando o episódio da LRA, o valor máximo de creatinina sérica durante o internamento, o valor da creatinina sérica à data de alta, assim como a realização de diálise durante o internamento. Apesar de muitos estudos já terem demonstrado que a creatinina, isoladamente, é um marcador insensível de função renal (17), frequentemente subestimando a gravidade da disfunção renal, sabe-se que o percentual de variação da creatinina sérica reflete razoavelmente bem as variações na taxa de filtração glomerular (18). Assim, como seria de esperar, valores mais elevados de creatinina sérica observados durante o internamento e valores mais elevados de creatinina à data de alta são fatores preditores independentes de mortalidade.

Quanto à análise da recuperação da função renal aos 12 meses, na nossa amostra, apenas 44,2% dos sobreviventes ao internamento apresentaram recuperação completa da sua função renal. Contudo em 28,3% dos doentes, por falta de dados suficientes, não podemos avaliar este parâmetro, o que nos inviabiliza chegar a alguma conclusão.

Este estudo apresenta, no entanto, algumas limitações. Utilizamos uma amostra de conveniência de uma única instituição hospitalar, envolvendo um número relativamente pequeno de doentes. Por outro lado, os nossos achados baseiam-se apenas nos valores da creatinina sérica para o diagnóstico da LRA. Estudos com animais têm demonstrado que o tratamento da LRA deveria ser iniciado anteriormente à elevação da creatinina sérica (10). Dessa forma, há uma necessidade crescente do uso de novos biomarcadores que permitem uma deteção precoce de LRA (19), de forma a instituir um tratamento adequado e atempado, assim como auxiliar na avaliação da resposta à terapia e recuperação da função renal.

Vários marcadores estruturais para a LRA têm sido identificados ao longo dos últimos anos, sendo os mais estudados os descritos na tabela 13. Entretanto, ainda são precisos mais estudos que validem a sua utilidade clínica, pois até ao momento ainda continuam a ser utilizados apenas critérios com base nas alterações da creatinina sérica e do volume urinário.

Tabela 14 - Biomarcadores de LRA

Biomarcador	Medido em	Tempo para elevação (h)	Método de deteção
NGAL	plasma/urina	2-6	Elisa
KIM-1	urina	6	Elisa
IL-18	urina	4-6	Elisa

Abreviações: NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1, Kidney injury molecule; IL-18, interleucina 18.

5. Conclusão

Este estudo permite concluir que, na nossa amostra, diabetes mellitus, sépsis, oligúria, uso de elevadas doses de furosemida, uso de aminos, valores de base da creatinina sérica, valores máximo de creatinina, de fósforo e de potássio sérico, assim como valor mínimo de bicarbonato durante o internamento, estão fortemente associados à necessidade de diálise. Contudo, apenas apresentam significância estatística como preditores independentes de diálise: oligúria, o uso de elevadas doses de furosemida e o valor máximo de potássio sérico mensurado ao longo do internamento.

Da análise da mortalidade, identificou-se uma forte relação com as variáveis idade, o uso de aminos, valor máximo de creatinina sérica, creatinina sérica à data de alta e realização de diálise durante o internamento. Todas estas, à exceção de uso de aminos, apresentam significância estatística como preditores independentes de mortalidade.

Estas observações sugerem que o risco de diálise e mortalidade pode ser estimado relativamente cedo no curso da LRA. Apesar dos conhecimentos desta síndrome terem crescido consideravelmente nas últimas décadas, as taxas de mortalidade continuam excecionalmente elevadas, especialmente em doentes internados nas unidades de cuidados intensivos. Estudos devem continuar a ser feitos para definir modelos preditores de lesão renal aguda e seus principais desfechos. Melhorar a sensibilidade do diagnóstico da lesão renal aguda, assim como oferecer um prognóstico preciso e estratificar com maior acurácia e precocidade aqueles que beneficiariam de intervenções terapêuticas, deverá ser o enfoque dos novos estudos.

Referências Bibliográficas

1. Kellum JA. Acute kidney injury. *Critical care medicine*. 2008;36(4 Suppl):S141-5.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70.
3. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(6):961-73.
4. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *American journal of physiology Renal physiology*. 2001;281(5):F887-99.
5. Burne-Taney MJ, Liu M, Ascon D, Molls RR, Racusen L, Rabb H. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;291(5):F981-6.
6. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature reviews Nephrology*. 2011;7(4):201-8.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):R204-12.
8. Lopes JA JS. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013.
9. Ravindra LM, Jonh LK. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care medicine*. 2007;11(2):R31.
10. Pickering J, Endre Z. Linking Injury to Outcome in Acute Kidney Injury: A Matter of Sensitivity. *PLoS One*. 2013;8:e62691.

11. Lopes JA. Lesão Renal Aguda: definição e epidemiologia. *Port J Nephrol Hypert.* 2013;27(1):15-22.
12. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2007;18(4):1292-8.
13. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2006;17(4):1135-42.
14. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2006;21(3):690-6.
15. Mailloux LU. Patient survival and maintenance dialysis 2013.
16. Mehta RL, Letteri JM. Current estado clínico of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. The National Kidney Foundation Council on Dialysis. *American journal of nephrology.* 1999;19(3):377-82.
17. Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Critical care medicine.* 2000;4(6):339-45.
18. Costa e Silva VT, de Castro I, Liano F, Muriel A, Rodriguez-Palomares JR, Yu L. Performance of the third-generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2011;26(12):3894-901.
19. Haase M, Mertens PR. Biomarkers: more than just markers! *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2014.

Anexos

Anexo 1 - Documento de autorização do Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco e do Serviço de Nefrologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Antonio P. em
7/5/2014
ULS-CB, EDE

Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração
da ULSCB

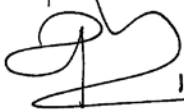
Dr. Vieira Pires

Assunto: Requerimento para aplicação do Protocolo de Tese de Mestrado

Eu, Daniela Cristina Moreira Almeida, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior, venho por este meio solicitar a Vossa Excelência que, no âmbito da minha Tese de Mestrado intitulada **Análise de preditores de diálise e mortalidade em pacientes com Lesão Renal Aguda** e sob orientação do **Dr. Rui Filipe**, autorize a consulta e recolha de dados de processos clínicos dos pacientes internados no Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano, entre o período de dezembro de 2009 a dezembro de 2013, com o diagnóstico de LRA.

A realização deste estudo, devido à sua natureza retrospectiva e observacional, não resultará em qualquer interferência na condução clínica habitual do serviço de nefrologia, nem colocará qualquer risco para os pacientes incluídos. Consciente da minha responsabilidade, e como aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina pela Universidade da Beira Interior, garanto que o Segredo e Sigilo Médico serão cumpridos.

Grata pela atenção dispensada.

Tomei conhecimento
e concor 2,

1123
7.5.2014

Subscrevo-me com os meus melhores cumprimentos,

Daniela Almeida

Daniela Cristina Moreira Almeida

