



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Lesão Renal Aguda em contexto de Cuidados Intensivos: do Diagnóstico Etiológico ao Tratamento - uma revisão da literatura**

**Mónica Rodrigues dos Reis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo Branco

**Covilhã, maio de 2019**



# Dedicatória

Aos meus pais, pela sua capacidade de acreditar em mim e pelas palavras de carinho e incentivo ao longo deste percurso, que embora tenha parecido interminável, está prestes a terminar. Mãe, pelo amor, carinho, dedicação, que em muitos momentos, me motivaram a seguir o meu caminho. Pai, por estares sempre ao meu lado ao longo destes anos.

Ao João, pessoa com quem amo partilhar a vida, pelo amor, apoio, confiança e motivação incondicional, que sempre me impulsiona em direção às vitórias da vida. Contigo sinto-me mais viva.

À Lucília e ao Eduardo, por todos os momentos em que estive menos presente, mas sabendo que estão sempre presentes no meu coração. Apesar da distância e das renúncias, vale a pena esperar.

À família que herdei na Covilhã, Luís e Emanuela, pelas alegrias e angústias compartilhadas. Convosco, as pausas entre estudo árduo, tornou tudo mais simples na conquista de objetivos.

“I love you”



# Agradecimentos

A realização desta monografia foi possível graças aos importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado realidade e aos quais estarei eternamente grata.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, pela sua disponibilidade e orientação, pelos conhecimentos que me transmitiu, não apenas no decurso deste trabalho, mas ao longo do meu percurso académico. Agradeço a sua colaboração na procura de soluções para os problemas que foram surgindo ao longo deste trabalho e pelas palavras de incentivo.

Ao Doutor João Manuel Ferreira Gabriel e ao Professor Ricardo José Gouveia Rodrigues pela sua disponibilidade e pela forma acolhedora com que me receberam, no início deste projeto, que embora não se tenha concretizado conforme foi delineado inicialmente, será certamente concretizado no futuro.

Ao meu João pelo apoio incondicional e pela orientação que me deu no decurso da realização deste trabalho.

Aos meus amigos Luís e Emanuela, que estiveram ao meu lado durante este percurso, pelo companheirismo, força e apoio em momentos difíceis.

Ao Hugo Félix que me deu a conhecer as palavras de Rosi Coelho, “Somos pedras brutas, lapidadas pelos golpes da vida. Alguns embates dão forma, outros dão brilho, mas todos agregam valor à nossa existência” e me fez entender o verdadeiro sentido das mesmas.

Ao Enfermeiro João Ramalhinho que me explicou que no percurso da nossa vida há muitas pedras, mas que a nossa missão não é passar por elas, mas sim apanhá-las, para que no fim possamos construir o nosso castelo.

A todos os meus amigos que me foram dando palavras de incentivo e me acompanharam, apesar da minha ausência.

À minha Leya que pacientemente aguardou por mim e me aqueceu o coração com o seu mimo e ternura quando escrevia estas palavras.



# Resumo

A lesão renal aguda, como síndrome, tem uma taxa de morbidade e mortalidade muito elevada. No contexto de unidade de cuidados intensivos, assume enorme importância. Porquê? O aumento da morbimortalidade relacionada com esta síndrome é complexo e está relacionado com diversas etiologias. Esta revisão examina a linha de tempo: do diagnóstico etiológico ao tratamento.

A lesão renal aguda é definida como uma perda súbita da função renal, associada a uma diminuição da taxa de filtração glomerular com um aumento consecutivo da creatinina e do azoto ureico. É mais frequentemente causada pela diminuição da perfusão renal, mas também pode ser devido a danos renais diretos ou por obstrução do trato renal. Na lesão renal aguda, a homeostase ácido-base e o equilíbrio hidroeletrólítico são perturbados, e ocorre retenção de metabolitos nitrogenados e não nitrogenados.

As principais intervenções clínicas visam prevenir a perda da função renal e evitar a progressão da doença para o grau de cronicidade, com possível impacto na redução dos custos de tratamento e hospitalização. A identificação dos fatores de risco da lesão renal aguda é um passo fundamental nas estratégias de sequenciamento, cujo objetivo deve ser o diagnóstico precoce e o tratamento adequado. A lesão renal aguda é tratada inicialmente de forma não invasiva, através da correção da hipovolémia e retificação da hiponatremia, hipercaliémia, da acidose metabólica e hiperfosfatémia. É igualmente importante converter um paciente oligúrico em um não oligúrico, fazendo com que a gestão da lesão renal aguda se torne mais fácil.

Medidas como a descontinuação de agentes nefrotóxicos, estabilização hemodinâmica, adequação do volume, monitorização da creatinina sérica e do débito urinário, consideração de alternativas para testes complementares de diagnóstico sem administração de produto de contraste, evitar hiperglicemia e iniciar terapia de substituição da função renal em tempo oportuno são estratégias determinantes. A terapia de substituição da função renal foi necessária em 13,5% dos pacientes com lesão renal aguda em unidades de cuidados intensivos, sendo este procedimento associado a um alto risco de mortalidade. A decisão de iniciar a terapia de substituição da função renal é baseada em características clínicas de sobrecarga de volume, oligúria e desequilíbrio bioquímico, tais como azotemia, hipercaliémia, acidose metabólica grave, intoxicação por substâncias que podem ser dialisadas e rabdomiólise.

Na unidade de cuidados intensivos, a corrida contra o tempo é determinante para a prevenção da lesão renal aguda e a identificação exata desta síndrome contribui para a diminuição das taxas de morbidade e mortalidade.

## Palavras-chave:

Lesão Renal Aguda, Unidade de Cuidados Intensivos, Terapia de Substituição da Função Renal



# Abstract

Acute kidney injury as a syndrome has a very high morbidity and mortality rate. In the ICU setting this is extremely important. Why? The independently increased morbidity and mortality of this clinical syndrome is complex and caused by multiple etiologies resultant from multiple renal insults. This review examines the timeline from etiological diagnosis to treatment.

Acute kidney injury is defined as a sudden loss of renal function, associated with a decrease in glomerular filtration rate with a consecutive increase in creatinine and urea nitrogen. It is most often caused by decreased renal perfusion, but may also be due to direct renal damage or caused obstruction of the urinary tract. In acute kidney injury, acid-base homeostasis, and retention of nitrogenous and non-nitrogen metabolites.

The main clinical interventions aim to prevent the loss of renal function and avoiding the progression of the disease to the degree of chronicity. As these interventions aims to recover renal function they will also impact on the reduction of treatment costs and hospitalization. The identification of risk factors for acute kidney injury is a critical step in sequencing strategies whose objective should be the early diagnosis and the appropriate treatment. Acute kidney injury is initially treated conservatively, by correcting hypovolemia and rectification of hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis and hyperphosphatemia. It is also important to convert an oliguric patient into a non-oliguric, making the management of acute kidney injury easier. This intervention does however not have a huge impact on the outcomes in terms of morbimortality. Measures such as discontinuation of nephrotoxic agents, hemodynamic stabilization, adequate volume input, monitoring of serum creatinine and urinary output, consider alternatives to complementary diagnostic tests using contrast, avoid hyperglycemia and the establishment of renal replacement therapy at a timely stage are determinant strategies. Renal replacement therapy was necessary in 13.5% of the patients with acute kidney injury in intensive care units, and this procedure was associated with a high risk of mortality. The decision to initiate renal replacement therapy is based on clinical features of volume overload, oliguria and biochemical imbalance, such as azotemia, hyperkalemia, severe metabolic acidosis, intoxications by substances that can be dialyzed and rhabdomyolysis. In the ICU the race against time is on to prevent AKI. Accurate identification will assist in the prevention of this syndrome before it independently adds to morbidity and mortality rates.

## Keywords:

Acute Kidney Injury, Intensive Care Unit, Renal Replacement Therapy



# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract.....	ix
Índice .....	xi
Índice de Figuras .....	xiii
Índice de Tabelas .....	xv
Índice de Esquemas.....	xvii
Abreviaturas .....	xix
1. Introdução .....	1
2. Métodos .....	3
3. Lesão Renal Aguda .....	5
3.1. Classificação da LRA .....	5
3.2. Etiologia da LRA .....	8
3.3. Prognóstico .....	12
4. LRA na UCI.....	13
4.1. Gestão e Tratamento da LRA.....	16
4.1.1. Gestão de fluidos .....	18
4.1.2. Gestão de vasopressores.....	23
4.1.3. Gestão de diuréticos .....	23
4.1.4. Gestão de TSFR.....	24
4.1.4.1. Indicações para início da TSFR .....	25
4.1.4.2. Modalidades de TSFR.....	29
4.1.4.3. Suspensão da TSFR .....	33
5. Conclusão .....	35
6. Referências Bibliográficas .....	39



# Índice de Figuras

Figura 1- Critérios RIFLE: Esquema de classificação para LRA.....	6
Figura 2- Contribuição da sobrecarga hídrica e edema intersticial para manutenção da LRA .	19
Figura 3- Relação entre sobrecarga de fluidos e a LRA .....	20



# Índice de Tabelas

Tabela 1- Critérios de AKIN para LRA .....	7
Tabela 2- Critérios de KDIGO para LRA .....	7
Tabela 3- Causas pré-renais de LRA .....	9
Tabela 4- Causas renais de LRA .....	9
Tabela 5 - Causas pós renais de LRA .....	11
Tabela 6- Fatores de risco para LRA em indivíduos com doença aguda.....	14
Tabela 7- Características dos biomarcadores de detecção de LRA.....	15
Tabela 8- Fases da fluidoterapia de ressuscitação.....	21
Tabela 9 - Indicações para TSFR em UCI.....	26
Tabela 10- Requisitos técnicos e clínicos ideais, para TSFR, na LRA .....	30
Tabela 11- Caracterização típica de diferentes modalidades de TSFR na LRA .....	31
Tabela 12- Vantagens e desvantagens teóricas das terapias contínuas, intermitentes, DP e SLED .....	32



# Índice de Esquemas

Esquema 1- Classificação das principais causas de LRA .....	8
Esquema 2- Estratégias de gestão da LRA .....	17



# Abreviaturas

ACGd- Agentes de contraste que contêm gadolínio

ADQI- *Acute Dialysis Quality Initiative*

AINE- Anti-inflamatório não esteróide

AKIN- *Acute Kidney Injury Network*

APACHE II- *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ARA- Antagonista do recetor da aldosterona

BH- Balanço hídrico

CLCr- *Clearance* da creatinina

CrS - Creatinina sérica

DC- Débito cardíaco

DP - Diálise peritoneal

DRC - Doença renal crónica

DU- Débito urinário

EV- Endovenosos

FMO- Falência multiorgânica

FST- *Furosemide stress test*

h- Horas

HDFVVC - Hemodiafiltração Venovenosa Contínua

HDI- Hemodiálise Intermitente

HDVVC- Hemodiálise Venovenosa Contínua

HVVC - Hemofiltração Venovenosa Contínua

IECA- Inibidor da enzima conversora da angiotensina

IGFBP7- *Insulin-like growth factor binding protein-7*

IL-18- *Interleukin-18*

IRA- Insuficiência renal aguda

IV- Intravasculares

KDIGO- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KIM-1- *Kidney injury molecule-1*

L-FABP- *Liver-type fatty acid binding protein*

LRA- Lesão renal aguda

LTA- Lesão tubular aguda

MDRD- *Modification of Diet In Renal Disease*

N/A- Não se aplica

NGAL- *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

NICE- *National Institute of Health and Care Excellence*

PAM- Pressão arterial média

PVC - Pressão venosa central

RAI- *Renal Angina Index*

RIFLE- *Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, End stage kidney disease*

SCUF- *Slow Continuous Ultrafiltration*

SLED - *Slow Low-Efficiency Dialysis*

TC- Tomografia computadorizada

TFG - Taxa de filtração glomerular

TIMP-2- *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2*

TSFR - Terapia de substituição da função renal

UCI- Unidade de cuidados intensivos

# 1. Introdução

A lesão renal aguda é um achado comum e grave em pacientes em estado crítico, associada a elevadas taxas de morbimortalidade (1). Esta condição não deve ser encarada apenas como uma doença, mas sim como uma síndrome clínica com múltiplas etiologias e resultante de múltiplos insultos renais (2).

No contexto de Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) a etiologia da LRA é complexa, multifatorial e tem enormes repercussões no estado de saúde e da qualidade de vida do paciente, por isso deve ser tratada como uma emergência médica (3). As principais intervenções passam por prevenir a perda da função renal, bem como evitar a progressão da doença para o grau de cronicidade, conferindo às atitudes terapêuticas um elevado potencial de recuperação da função renal e redução dos custos de tratamento e hospitalização. A identificação dos fatores de risco para a LRA é um passo crítico para sequenciar estratégias cujo objetivo deve ser o diagnóstico precoce e tratamento adequado (4).

A LRA é definida como uma perda súbita da função renal, associada à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) com um aumento consecutivo da creatinina e do azoto ureico (5). É mais frequentemente causada por diminuição da perfusão renal (pré-renal), mas também pode ser devido a danos renais diretos (renal) ou causados por obstrução do trato urinário (pós-renal) (6).

O principal sinal de LRA é a oligúria ou anúria; contudo o débito urinário normal ou aumentado não exclui lesão renal e designa-se LRA não oligúrica e está associado à presença de agentes nefrotóxicos ou obstrução urinária parcial (5).

A avaliação rápida, o diagnóstico e tratamento são cruciais para prevenir a perda irreversível e permanente da função renal.

A gestão da LRA tem início com a identificação da causa e da patogénese que incitou o processo. Para além disso, as complicações associadas à LRA precisam ser rapidamente reconhecidas e tratadas com o intuito de evitar eventos adversos graves. A LRA pré-renal requer otimização da perfusão renal com administração de fluídos intravasculares (IV) e correção das causas que cursam com a depleção de volume. A LRA renal requer um tratamento dirigido ao compartimento renal lesado. A gestão da LRA pós-renal requer uma intervenção atempada no sentido de eliminar a obstrução e preservar deste modo a função renal (5).

Inicialmente o tratamento da LRA não necessita de técnicas invasivas, sendo realizado tratamento médico, através da correção da volémia e retificação da hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e hiperfosfatemia. Também é importante converter um paciente oligúrico em não oligúrico, tornando a gestão da LRA mais fácil, contudo esta intervenção não altera os *outcomes* em termos de morbimortalidade (5).

Manifestações de urémia, sobrecarga hídrica resistente ao diurético, hipercalemia grave, acidose metabólica grave ou intoxicação com substâncias dialisáveis, são algumas das principais indicações para o início da terapia de substituição da função renal (TSFR), se não se

obtiver sucesso através de estratégias não invasivas (7). Em pacientes em estado crítico com instabilidade hemodinâmica foram demonstrados benefícios na utilização de TSFR contínuas, no qual é possível um maior controle de volume, urémia, distúrbios ácido-base e de eletrólitos, com menor instabilidade hemodinâmica (4,8).

O trabalho elaborado tem como principal objetivo fazer uma revisão sistemática da literatura, tendo por base a melhor evidência científica, acerca da LRA e do impacto desta em pacientes internados em UCI. Para tal, inicialmente é realizada uma breve referência à evolução histórica do termo LRA e uma descrição dos diferentes critérios de classificação adotados ao longo dos anos, bem como é detalhada a definição mais atual e amplamente aceita de LRA. Em seguida é abordado de forma sistemática a etiologia e o prognóstico desta síndrome. Para melhor compreensão do tema, é descrita a importância da identificação precoce das alterações clínicas e hemodinâmicas dos pacientes, seguido da enumeração das estratégias de gestão e tratamento do paciente com LRA, dando maior destaque à adequada utilização de fluídos, vasopressores, diuréticos e TSFR.

## 2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *CINAHL Database*, *MEDLINE Complete*, *PubMed* e *ResearchGate* entre Junho de 2018 e Janeiro de 2019, utilizando os termos Lesão Renal Aguda, Unidade de Cuidados Intensivos, Diagnóstico, Tratamento, Terapia de Substituição Renal. Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português, sem limitação temporal.

Na primeira fase, os artigos foram excluídos com base na leitura do título. Numa segunda fase, foram selecionados artigos com base na leitura do resumo. Posteriormente foram gradualmente incluídos os artigos que constam na bibliografia, após leitura e análise dos artigos.

Para além da pesquisa em bases de dados, também foram incorporados manuais de referência e relatórios.

Após análise cuidadosa de todos os materiais considerados relevantes, a presente revisão da literatura foi elaborada.



## 3. Lesão Renal Aguda

Lesão renal aguda é definida como uma diminuição abrupta da função renal associada à perda de capacidade de regulação do equilíbrio ácido-base e hidro-eletrolítico e à retenção de metabolitos nitrogenados e não nitrogenados (1).

A variabilidade das definições de LRA levaram a grandes dificuldades na sua caracterização epidemiológica, avaliação do seu impacto na saúde das diferentes amostras de estudos e estudo do progresso clínico, diagnóstico e abordagem terapêutica (9,10)

A definição utilizada atualmente na prática clínica baseia-se no aumento da CrS igual ou superior a 0,3mg/dl num período de 48 horas (h), no aumento da CrS igual ou superior a 1.5 vezes o valor basal (documentada ou presumida a sua ocorrência nos 7 dias anteriores) ou na quantificação de um volume urinário inferior a 0,5 ml/kg/h em 6h (8).

Estudos demonstram que a LRA pode contribuir para o prolongamento do tempo de internamento hospitalar, aumento dos custos em saúde (11), diminuição da qualidade de vida, com taxas de incidência variando de 1-31% e taxas de mortalidade de 19-90% (12-14). Os hiatos apresentados nos dados relativos à incidência e mortalidade associada à LRA demonstram as lacunas no conhecimento, conforme identificado pelo *American Society of Nephrology Renal Research Report*, justificando a necessidade de esclarecer e unificar os conceitos (15).

Quando a LRA é considerada grave e há necessidade de TSFR, a mortalidade chega aos 50%. Se associada a falência multiorgânica (FMO), em doentes críticos, a mortalidade torna-se extremamente alta e infelizmente, pouco se alterou nas últimas décadas, apesar da melhoria da qualidade das técnicas de suporte (16,17).

### 3.1. Classificação da LRA

Numa tentativa de uniformizar a definição e classificação da LRA, em 2004, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) criou os critérios RIFLE (*Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function e End-stage renal disease*) onde se definem estádios de LRA em função da TFG, CrS e DU (Figura 1). Esta definição engloba três níveis de gravidade de disfunção renal (RIFLE-R para *Risk*, RIFLE-I para *Injury* e RIFLE-F para *Failure*) e dois níveis de *outcomes* (RIFLE-L para *Loss of renal function* e RIFLE-E para *End stage kidney disease*) (18).

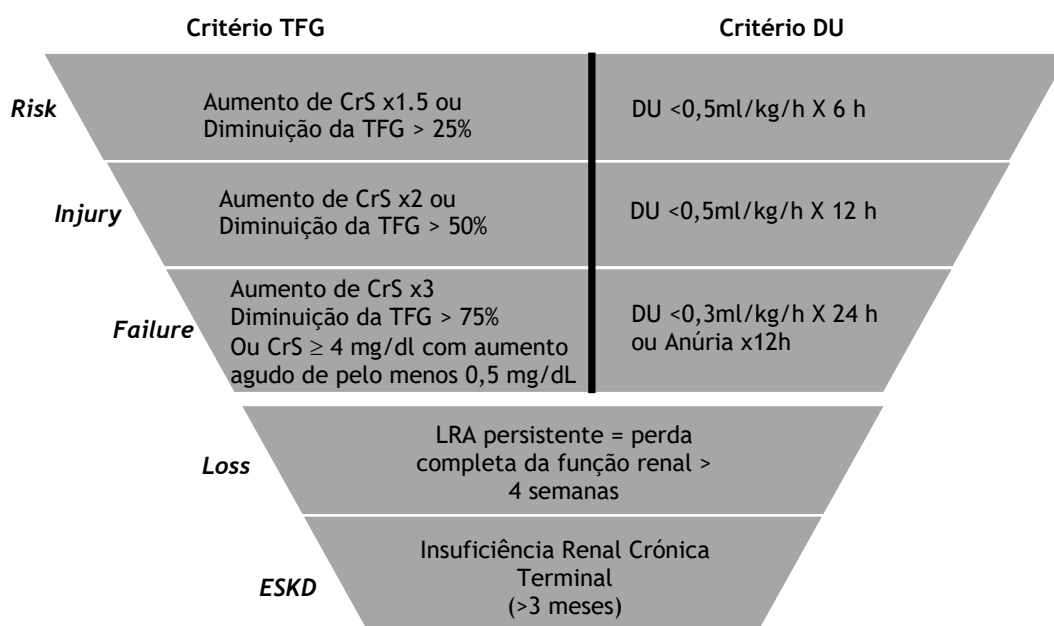


Figura 1- Critérios RIFLE: Esquema de classificação para LRA. Adaptado de Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (18). CrS- Creatinina sérica, ESKD- End Stage Kidney Disease, DU- Débito urinário. h- horas; LRA- Lesão renal aguda, TFG- Taxa de filtração glomerular.

Uma das vantagens deste sistema de classificação é que se considera qualquer alteração de cada uma das medidas de avaliação da função renal a partir do valor basal. Muitas vezes os pacientes apresentam-se com disfunção renal aguda sem que seja conhecido o valor de CrS basal, o que pode representar um problema. No entanto, existe uma opção de cálculo teórico do valor basal de CrS, devendo para tal assumir-se que o mesmo não tem insuficiência renal crônica. Assim, a CrS basal pode ser calculada de acordo com a fórmula *Modification of Diet In Renal Disease (MDRD)* assumindo-se uma TFG de 75ml/min/1,73m<sup>2</sup> (19).

Mais tarde, em 2007, foram publicados os critérios da AKIN, resultado de um trabalho conjunto de nefrologistas e intensivistas, com o intuito de tornar o critério RIFLE mais sensíveis e com maior reprodutibilidade (10).

No estudo de Chertow (2005), foi identificado que até mudanças ligeiras nos níveis séricos de creatinina podem estar associadas a um aumento da mortalidade, considerando-se o aumento da CrS de 0,3 mg/dL, em pacientes hospitalizados, um fator de risco independente. Assim sendo, estes doentes têm mais 70% de probabilidade de morte do que os pacientes que tiveram menor ou nenhuma alteração de creatinina (20).

Com base nesta informação, os critérios de AKIN propuseram uma modificação nos critérios RIFLE tendo por base estas pequenas alterações nos valores de CrS. Assim, determinaram um período de 48 h para a identificação da alteração dos valores de CrS (sem haver necessidade de correlação com o valor basal) e incluíram na sua definição a necessidade de TSFR (10).

Para a comparação do biomarcador CrS basal, Mehta *et al.*(2007) refere que são necessárias duas medições: uma obtida inicialmente e outra até 48h. Pacientes com alteração primárias de CrS >0,3mg/dL ou aumento  $\geq 150$  a 199% em relação à primeira avaliação ou DU inferior a 0,5 mL/Kg/h por mais de 6h, são classificados como pacientes com lesão em estadio 1; quando o aumento da CrS é de 200 a 299% em relação à primeira aferição ou DU inferior a 0,5 mL/Kg/h por mais de 12h, o paciente é classificado no estágio 2; por último, estão agrupados os pacientes do estadio 3, que apresentam aumento  $\geq 300\%$  em relação à creatinina inicial ou uma CrS  $\geq 4,0$  mg/dL com uma elevação abrupta de pelo menos 0,5 mg/dL, pacientes que iniciaram TSFR, bem como a presença de um DU inferior a 0,3 mL/Kg/h em 24h ou anúria por um período superior a 12h (Tabela 1) (10).

Tabela 1- Critérios de AKIN para LRA. Adaptado de Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al* (10).

Estadio	CrS	DU
<b>Estadio 1</b>	Aumento da CrS $\geq 0.3$ mg/dL ou aumento $\geq 150$ a 200% do valor basal	<0,5 mL/Kg/h por 6h-12h
<b>Estadio 2</b>	Aumento da CrS >200% a 300% do valor basal	<0,5 mL/Kg/h por 12h
<b>Estadio 3</b>	Aumento da CrS >300% do valor basal ou $\geq 4.0$ mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL ou Início de TSFR	<0,3 mL/Kg/h por 24 h ou anúria por $\geq 12$ h

CrS- Creatinina sérica; DU- Débito urinário; h- horas; TSFR- Terapia de substituição da função renal.

Mais recentemente, foram propostas pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Acute Kidney Injury Work Group* alterações para o estadiamento da LRA. Esta nova classificação abarca tanto os critérios AKIN como os de RIFLE. Nestes critérios a LRA é definida como um aumento da CrS  $\geq 0,3$  mg/dl (num período de 48h) ou um incremento de 1,5-1,9x em relação ao valor basal (que ocorreu presumivelmente nos últimos 7 dias) ou um DU <0,5 mL/Kg/h por 6-12h. Para além disto, acrescenta também ao estadio 3 indivíduos menores de 18 anos com TFG <35mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (tabela 2) (8).

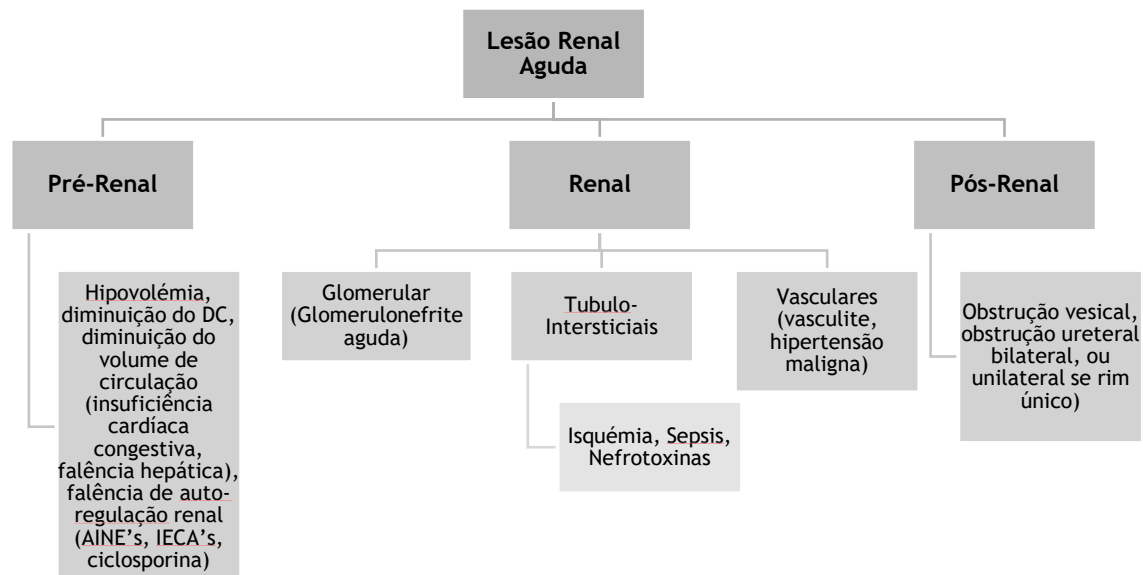
Tabela 2- Critérios de KDIGO para LRA. Adaptado de Kellum J, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E, Goldstein SL, *et al* (8).

Estadio	CrS	DU
<b>Estadio 1</b>	Aumento 1,5-1,9x do valor basal (nos últimos 7 dias) ou Aumento $\geq 0,3$ mg/dl (num período de 48h)	<0,5 mL/Kg/h por 6-12h
<b>Estadio 2</b>	Aumento 2.0-2.9x do valor basal	<0,5 mL/Kg/h por $\geq 12$ h
<b>Estadio 3</b>	Aumento 3.0x do valor basal ou Aumento $\geq 4.0$ mg/dl ou Início de TSFR ou Pacientes < 18 anos com diminuição da TFG <35 ml/min por 1.73 m <sup>2</sup>	<0,3 mL/Kg/h por $\geq 24$ h ou Anúria por $\geq 12$ h

CrS- Creatinina sérica; DU- Débito urinário;- h- horas; TFG- Taxa de filtração glomerular; TSFR- Terapia de substituição da função renal.

## 3.2. Etiologia da LRA

A LRA é uma entidade clínica complexa que ocorrer no contexto de múltiplas situações clínicas e portanto, podem ser divididas em três grandes categorias: pré-renal, renal e pós-renal. Esta classificação permite ao clínico a sistematização da causa da LRA com o objetivo de diagnóstico precoce e orientação terapêutica (Esquema 1).



Esquema 1- Classificação das principais causas de LRA. Adaptado de Waikar SS, Bonventre JV (6). (AINE- Anti-inflamatório não esteroide, DC- Débito cardíaco, IECA- Inibidor da enzima conversora da angiotensina).

Em contexto hospitalar a percentagem de pacientes que desenvolvem LRA de origem Pré-Renal é de 55-60%, Renal entre 35 e 40% e Pós-Renal é <5%. Em UCI, a maioria dos doentes com FMO potencialmente desenvolvem LRA Renal reversível secundária a hipoperfusão e/ou sépsis (9).

A LRA com origem pré-renal está tipicamente relacionada com a resposta fisiológica à hipoperfusão renal leve a moderada, não se verificando defeito estrutural nos rins. A dilatação das arteríolas aferentes é máxima quando a pressão arterial média (PAM) é de 80mmHg, por isso quando esta se encontra abaixo destes valores, pode precipitar a queda da TFG. Situações que podem desencadear esta situação encontram-se enumeradas na tabela 3 (6).

Tabela 3- Causas pré-renais de LRA. Adaptado de Nunes T, Brunetta D, Leal C, Pisi P, Roriz-Filho J (21).

---

1- Hipovolêmia: hemorragias, perdas gastrointestinais, perdas para terceiro espaço, queimaduras, excesso de diuréticos, febre, desidratação.
2- Diminuição do débito cardíaco: insuficiência cardíaca, enfarto agudo do miocárdio, tamponamento cardíaco, arritmias, ventilação mecânica com pressão positiva.
3- Alteração da relação entre resistência vascular sistêmica e renal: choque distributivo, uso abusivo de anti-hipertensores, sépsis, anafilaxia, noradrenalina, anfotericina B, ciclosporina, síndrome heparrenal.
4- Drogas: AINE's, IECA's, ciclosporina, contraste iodado.
5- Hiperviscosidade: mieloma múltiplo, macroglobulinemia, policitemia.

---

AINE- anti-inflamatório não-esteróide; IECA- inibidor da enzima conversora de angiotensina.

De acordo com Prowle (2014), sépsis e cirurgia major estão mais comumente associadas ao desenvolvimento de LRA em UCI, como resultado da interação da predisposição basal, distúrbios hemodinâmicos, uso de nefrotóxicos e respostas inflamatórias. Este processo resulta em lesão das células tubulares e disfunção da microcirculação induzida por processo inflamatório que cursa com isquemia e diminuição da TFG. Há evidência que uma lesão em órgão distante pode provocar LRA através de mecanismos inflamatórios, por outro lado a própria LRA pode aumentar a predisposição do doente para lesão noutros órgãos, como lesão pulmonar aguda, um processo que ocorre por aumento de mediadores inflamatórios na circulação (4).

A LRA com origem Renal pode complicar diversas doenças que afetam o parênquima renal. A maioria dos casos (90%) é desencadeada por isquemia ou nefrotoxinas que induzem a Lesão tubular aguda (LTA), anteriormente conhecida por necrose tubular aguda. As principais causas deste tipo de lesão encontram-se descritas na tabela 4 (6).

Tabela 4- Causas renais de LRA. Adaptado de Nunes T, Brunetta D, Leal C, Pisi P, Roriz-Filho J (21).

---

1- Obstrução vascular renal (bilateral ou unilateral com rim único funcionante): obstrução de veia renal (trombose, compressão), obstrução de artéria renal (aterosclerose, trombose, embolia, vasculite).
2- Doenças do glomérulo ou da microvasculatura renal: glomerulonefrite, vasculite, síndrome hemolítica urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico.
3- Lesão tubular aguda: isquemia (igual a LRA pré-renal), toxinas (meios de contraste, antibióticos, ciclosporina, quimioterápicos, acetaminofeno, rabdomiólise, hemólise, ácido úrico, oxalato, discrasia de leucócitos).
4- Nefrite intersticial: alérgica (antibióticos como betalactâmicos, sulfonamidas, trimetopim, rifampicina, AINE's, diuréticos, captopril), infecções (bacterianas, virais ou fúngicas), infiltração (linfoma, leucemia, sarcoidose) e idiopática.
5- Depósito e obstrução intratubular: proteínas do mieloma, ácido úrico, oxalato, aciclovir, metotrexato, sulfonamidas.
6- Rejeição de aloenxerto renal.

---

AINE- anti-inflamatório não-esteróide; LRA- Lesão renal aguda.

A LRA renal pode cursar com oligúria (LTA isquêmica, radbomiólise, glomerulonefrites), anúria (necrose cortical aguda, algumas glomerulonefrites) e não oligúrica (LTA por aminoglicosídeos, fase de recuperação da LTA). Na LTA por hipoperfusão, há lesão isquêmica das células intraparenquimatosas renais, principalmente do epitélio tubular, podendo ocorrer recuperação da perfusão renal. Caso não ocorra recuperação da perfusão renal pode haver evolução para necrose cortical renal bilateral e insuficiência renal irreversível (6).

A LRA isquêmica possui três fases: **início**, período de hipoperfusão renal com duração de horas a dias; **manutenção**, tipicamente de uma a duas semanas onde ocorre lesão das células renais com débito urinário e TFG mínimos e a **recuperação** quando ocorre regeneração das células parenquimatosas renais, na qual pode ocorrer um acentuado período poliúrico (21).

A LRA renal por nefrotoxinas tem maior incidência nos idosos e nos pacientes com doença renal prévia, devido à sua maior suscetibilidade. Habitualmente é reversível se identificada precocemente. As nefrotoxinas endógenas mais comuns são o cálcio, a mioglobina, a hemoglobina, o urato, o oxalato e as cadeias leves de mieloma. A vasoconstrição renal é o evento fundamental na LRA provocada por meios de contraste radiológico e ciclosporina (6).

A administração de contrastes radiológicos para a realização de exames complementares de diagnóstico, constituem uma importante causa reversível e prevenível da LRA. A LRA induzida por contraste caracteriza-se pelo aumento da CrS  $\geq 0,5$  mg/dl ou aumento 25% do valor de CrS basal, numa avaliação realizada 48h após a utilização de produtos de contraste (22).

Não há tratamento específico quando a LRA já está instalada, mas a gestão da situação clínica deve ser feita com o objetivo de manter o equilíbrio hidroeletrólítico e a volêmia (21).

De acordo com Ozkok e Ozkok (2017) em pacientes que realizam Tomografia Computorizada (TC) com contraste de forma eletiva ou não urgente, a incidência da LRA induzida por contraste é <1%, aumentado para 4% naqueles com Doença Renal Crônica (DRC). No entanto, quando realizada a TC com contraste em situação de emergência, a LRA induzida por contraste teve uma incidência superior a 10%. Nos pacientes em estado crítico sem lesão renal prévia, verificou-se um aumento superior a 25% dos níveis de CrS em relação ao estado basal, em 18% dos casos (22).

Até recentemente, agentes de contraste utilizados na realização de ressonância magnética, designados como agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd), foram considerados seguros em termos de nefrotoxicidade, contudo têm vindo a ser reportados casos de LRA, principalmente em doentes com DRC ou nefropatia diabética. Foram comparados produtos de contraste iodados com ACGd e verificou-se que os últimos não eram menos citotóxicos para as células tubulares renais, uma vez que os níveis de interleucina-18 e de N-acetil-glucosamina aumentaram de forma transitória após administração de ACGd (23). Outro efeito adverso relacionado com a administração de ACGd é a fibrose sistêmica nefrogénica, que ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (21), pelo que não deve ser administrado ACGd em pacientes com TFG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e/ou LRA em qualquer estágio, devido ao risco de síndrome hepatorenal. Em pacientes em período

perioperatório de transplante hepático, a sua utilização deve ser parcimoniosa quando a TFG se encontra entre 30 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (8).

Os agentes de contraste iodados utilizados na realização de TC variam em função da viscosidade, estrutura molecular e osmolalidade, sendo estes determinantes para a nefrotoxicidade associada. A utilização de contraste iodado hiper-osmolar demonstrou estar mais associada ao desenvolvimento de LRA induzida por contraste. Apesar de existirem resultados controversos em relação à utilização de produtos de contraste iso e hipo-osmolares, estudos mais recentes demonstram uma diminuição do risco de LRA induzida por contraste quando é utilizado contraste iodado iso-osmolar, contudo não se verificaram benefícios cardiovasculares ou diminuição da mortalidade (22).

Os contrastes iodados iso-osmolares apresentam menor osmolalidade que contrastes hipo-osmolares, no entanto apresentam estrutura dimérica que condiciona um aumento da viscosidade e conseqüentemente um aumento da resistência vascular e uma diminuição do fluxo sanguíneo medular renal (22).

O mecanismo fisiopatológico exato não é conhecido, mas os fatores mais importantes para o desenvolvimento de LRA induzida por contraste são a hipoxia medular decorrente da vasoconstrição relacionada com a administração de contraste e a toxicidade tubular direta (22).

Embora a LRA pré-renal e renal sejam as mais comuns no paciente em situação crítica em UCI, devemos excluir a existência de LRA pós-renal que engloba as situações descritas na tabela 5 (6).

Tabela 5 - Causas pós renais de LRA. Adaptado de Nunes T, Brunetta D, Leal C, Pisi P, Roriz-Filho J (21).

---

1- Obstrução ureteral bilateral: neoplasia de próstata, neoplasia de colo do útero, fibrose retroperitoneal idiopática, iatrogenia, obstrução intraluminal (cristais, edema, coágulos).

2- Obstrução na bexiga: neoplasia de bexiga, infecção, neuropatia.

3- Obstrução uretral: patologia congênita, hipertrofia prostática benigna, bexiga neurogênica.

---

LRA- Lesão renal aguda.

A LRA pós-renal ocorre quando há obstrução do fluxo urinário unidirecional, parcial ou totalmente, levando ao aumento da pressão hidrostática retrógrada com conseqüente aumento abrupto das pressões intratubulares. Estas alterações levam à diminuição da TFG por subperfusão glomerular. Para que a LRA ocorra em indivíduos saudáveis, a obstrução deve afetar ambos os rins, com exceção das situações em que apenas um rim está funcionando, sendo a LRA pós-renal causada por obstrução unilateral (6).

Quando removida essa obstrução através de manobras não invasivas ou cirúrgicas, é possível melhorar a função renal, que será tanto mais eficaz quanto mais rapidamente for efetuada a desobstrução.

### 3.3. Prognóstico

Apesar dos avanços significativos no tratamento médico e tecnologia relacionada com a TSFR, complicações agudas e a longo prazo são comuns (5).

Vários estudos indicam que o início da LRA está associado a uma maior utilização de recursos e aumento da mortalidade (24,25).

O risco de mortalidade associado à LRA depende da gravidade da doença e da disfunção de órgãos associada. Quanto maior o número de órgãos em falência, maior a taxa de mortalidade, variando esta entre os 40 e os 90%. A maior taxa de mortalidade verifica-se em pacientes que desenvolvem LRA em contexto de UCI (5).

O risco de desenvolver de DRC parece estar relacionado com a gravidade da LRA e com a necessidade particular de TSFR (4). Além disso, pacientes com DRC com TFG pré-hospitalização inferior a  $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  que desenvolvem LRA com necessidade de TSFR têm uma taxa de mortalidade muito maior do que pacientes com DRC não complicada por LRA. No geral, todas as formas de LRA, incluindo as que requerem TSFR, parecem estar associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de DRC, progressão da DRC, lesão renal terminal e morte (5).

## 4. LRA na UCI

Doente crítico é definido como “aquele em que, por disfunção ou falência profunda de um ou mais órgãos ou sistemas, a sua sobrevivência esteja dependente de meios avançados de monitorização e terapêutica” (26).

O doente crítico é habitualmente caracterizado pelo tipo e gravidade de disfunção orgânica, sendo diferente em cada um dos pacientes o que influencia o tratamento a instituir e os respetivos *outcomes*. O padrão e a gravidade da disfunção dos vários sistemas (cardiovascular, respiratório, neurológico, hematológico, renal e hepático) são utilizados para caracterizar os pacientes. A consciencialização da possibilidade da rápida deterioração da condição do paciente conduz à rápida intervenção e a uma atenção especial para a identificação de possíveis complicações ao longo do internamento e consequentemente, possibilita a otimização de resultados.

A LRA é uma das complicações mais comuns e sérias dos doentes críticos que podem ser admitidos na UCI com LRA ou desenvolvê-la no decurso do internamento (4). Apesar dos avanços nos cuidados médicos, a incidência de LRA em pacientes críticos mantém-se elevada (24), com taxas que variam entre os 20 e os 70% em função do critério de classificação utilizado e está conotada com taxas de mortalidade hospitalar que oscilam entre os 10 e os 75% (27).

Kellum *et al.* (2012), referem que a LRA não deve ser considerada como uma doença, mas sim como uma síndrome clínica com múltiplas etiologias e que surge como resultado de múltiplos insultos. Por este motivo a abordagem à LRA deve compreender uma história clínica cuidadosa, onde se inclui a identificação de consumos de fármacos, dosagens instituídas, o uso de substâncias ilícitas, a história social, exposição a doenças tropicais (p.ex. malária), sistemas de abastecimento de águas, sistema de esgotos e exposição a roedores (p.ex. leptospiros); e a realização do exame físico com avaliação do estado hídrico do paciente, sinais de falência cardíaca aguda e crónica, infeção e sépsis (8).

Existem fatores de risco para o desenvolvimento de LRA em pacientes admitidos em UCI, tais como a idade avançada, doença renal prévia, sépsis, obesidade, hipovolémia, cirurgias, história de hipertensão arterial e doença cardiovascular, no entanto existem outros que se relacionam com o aumento da mortalidade, como o tempo de internamento prolongado, elevado score no *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), presença de comorbilidades, oligúria, acidose metabólica, nefrotóxicos, politrauma, assim como a utilização de fármacos vasoactivos e necessidade de ventilação mecânica invasiva (14).

A importância dos fatores de risco para a LRA em indivíduos com doença aguda está patente nas guidelines publicadas pelo *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) (tabela 6) (28).

Tabela 6- Fatores de risco para LRA em indivíduos com doença aguda. Adaptado de Ftouh S e Thomas M (28).

Fatores possíveis ou presentes, que tornam mandatória a pesquisa de LRA em adultos com doença aguda
▪ DRC (em especial se TFG estimada <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
▪ Insuficiência cardíaca
▪ Doença hepática
▪ Diabetes
▪ História de LRA
▪ Oligúria (DU <0,5ml/kg/h)
▪ Distúrbios neurológicos/cognitivos que podem determinar fraco aporte hídrico no contexto de dependência de cuidador
▪ Hipovolémia
▪ Uso de fármacos com potencial nefrotóxico (AINE's, aminoglicosídeos, IECA's, ARA's, diuréticos) durante a semana anterior, especialmente em indivíduos hipovolémicos
▪ Uso de contrastes iodados na última semana
▪ Sintomas ou história de obstrução do trato urinário ou condições que levem a obstrução
▪ Sépsis
▪ Idade ≥ 65 anos

AINE- Anti inflamatório não esteroide; ARA- Antagonista do recetor da angiotensina; DRC- Doença renal crônica; DU- Débito urinário; IECA- Inibidor da enzima conversora da angiotensina; LRA- Lesão renal aguda; TSFR- Terapia de substituição da função renal.

Os parâmetros laboratoriais a ser avaliados devem incluir a creatininemia, azoto ureico e eletrólitos; deve ser adicionada uma análise da urina com exame microscópico, bem como química urinária que pode ser útil para a determinação da causa da LRA. A avaliação através de exames de imagem, particularmente a ecografia, são importantes na avaliação do paciente com LRA. A avaliação do *output* cardíaco, pré-carga e pressão intra-abdominal devem ser consideradas em contextos clínicos particulares (8).

A TFG é o indicador clinicamente mais utilizado para definir LRA, contudo não existe uma forma de a avaliar em tempo real. O diagnóstico de LRA depende do aumento da CrS, mas devido à cinética da creatinina, o seu aumento pode ocorrer 24 a 72h após a diminuição da TFG, embora esta relação não tenha sido amplamente estudada em pacientes críticos (29).

A *clearance* da creatinina (ClCr) é um método utilizado para estimar a TFG e pode ser utilizado em UCI, uma vez que a maioria dos pacientes tem cateter vesical e são submetidos a avaliação frequente da CrS. No estudo de Pickering *et al* (2012), foi determinada a utilidade clínica da ClCr em 4h quando comparada com o doseamento da CrS para o diagnóstico de LRA, pois em pacientes com uma CrS dentro dos parâmetros normais, mas com uma ClCr baixa, pode ser indicador precoce de LRA. Embora se evidencie a utilidade da avaliação da ClCr em curtos períodos de tempo, mais estudos são necessários para determinar a frequência e a duração ideais para monitorização da ClCr (29).

Apesar de ter sido identificado o benefício da utilização da ClCr para diagnosticar precocemente a LRA, esta utilidade é questionada quando se trata de pacientes em UCI, estando esta limitação relacionada com a redução da produção de creatinina no paciente com

sépsis, ou aumentada a sua produção em vítimas de trauma ou em situações de aumento do metabolismo (30).

Os biomarcadores utilizados na prática clínica, como a CrS, podem ser inespecíficos e as alterações surgem numa fase avançada de LRA, atrasando o tratamento adequado. Nos últimos anos, vários biomarcadores têm sido estudados, destacando-se o *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *interleukin-18* ((IL-18), *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP), *insulin-like growth factor binding protein-7* (IGFBP7) e *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP-2) (tabela 7) (8). Estes permitem antecipar o diagnóstico e aplicar estratégias de prevenção e tratamento, contudo os estudos realizados não sustentam a aplicação dos biomarcadores na prática clínica, uma vez que existem inúmeras limitações de cada um e se desconhece o impacto dos mesmos na redução da progressão da doença, morbimortalidade ou custos associados ao tratamento (31).

Tabela 7- Características dos biomarcadores de deteção de LRA. Adaptado de Rizvi e Kashani (31).

Biomarcador	Tipo de amostra	Vantagens	Limitações
NGAL	Sangue/Urina	Aumenta proporcionalmente à gravidade e duração da lesão renal. É expressa precocemente (36-72h) antes da instalação clínica da LRA.	Elevado em epitélios estimulados (cólon e brônquios) e no soro de pacientes com sépsis e DRC. O valor de corte ideal é desconhecido.
KIM-1	Urina	Expresso em 1 a 3h após lesão renal.	A precisão do diagnóstico varia em função da idade do paciente, do contexto clínico (com melhor desempenho na lesão tubular aguda isquémica) e do momento da avaliação. O valor de corte ideal é desconhecido.
IL-18	Urina	Expresso 12h antes da instalação clínica da LRA.	Poderá estar elevada em infeções do trato urinário, DRC, doença pulmonar ou isquémia do miocárdio.
L-FABP	Urina	Expresso em 0 a 2h após lesão renal.	Poderá estar elevado na presença de obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, esteatose hepática não alcoólica e falência respiratória aguda.
IGFBP7 e TIMP-2	Urina	Expresso precocemente e é altamente sensível para LRA (12 h antes do estadio 2 e 3 de LRA). Aprovado pela <i>Food and Drug Administration</i> , para uso clínico.	Valores alterados na presença de bilirrubinúria (falsamente reduzidos) e albuminúria (falsamente elevados). O declínio dos valores ocorre 24 a 48h após a lesão renal inicial. Custo elevado.

DRC- Doença renal crónica; IGFBP7- Insulin-like growth factor binding protein-7; IL-18- Interleukin-18; h- Horas; KIM-1- Kidney injury molecule-1; L-FABP- Liver-type fatty acid binding protein; LRA- Lesão renal aguda; NGAL- Neutrophil gelatinase-associated; TIMP-2- Tissue inhibitor of metalloproteinase-2.

Um modelo clínico, o *Renal Angina Index* (RAI), foi desenvolvido para identificar quais os pacientes críticos com maior risco de desenvolver LRA. No RAI são utilizados fatores de risco demográfico do paciente e contexto clínico, além de sinais precoces de lesão renal, como oligúria ou sobrecarga hídrica, que na prática clínica identificam os pacientes com elevado risco de LRA. A identificação destes pacientes serve para aumentar a vigilância e monitorização da função renal, otimização da perfusão renal e evicção de nefrotoxinas (32).

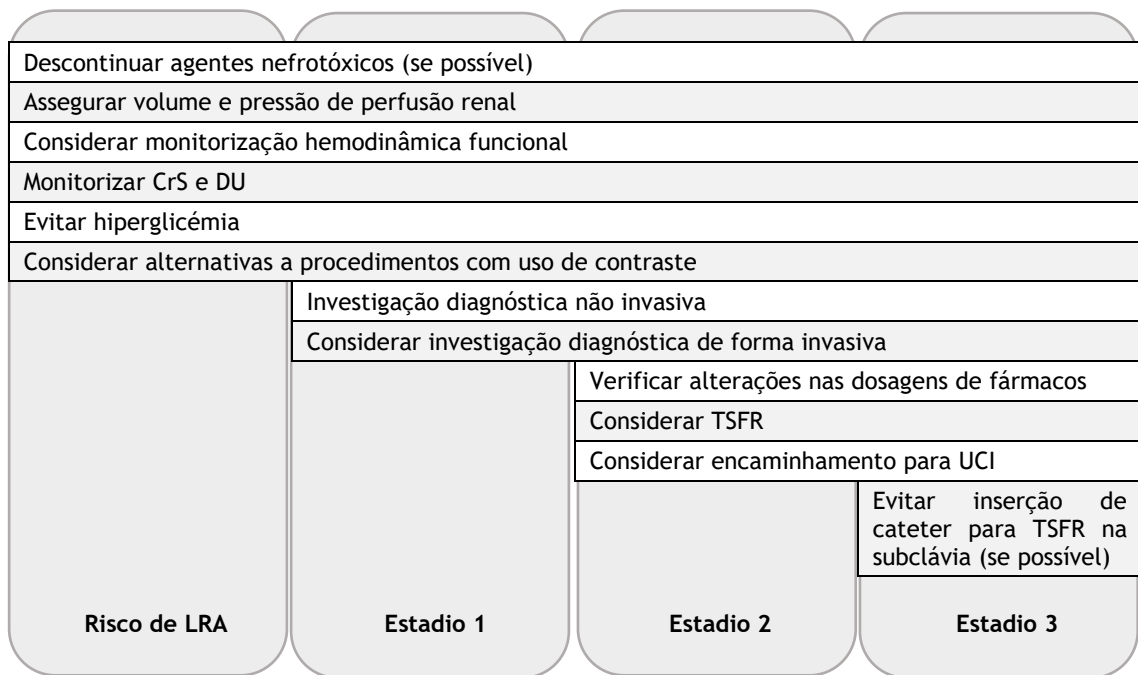
Quando combinados os biomarcadores com o RAI, o desempenho preditivo de diagnóstico de LRA melhorou significativamente. O *Furosemide stress test* (FST) pode ser realizado para avaliar a integridade tubular e a função do nefrónio, sem que seja realizada uma biópsia renal. A realização combinada de várias avaliações que incluem o RAI e análise de biomarcadores (com valor preditivo negativo), seguidos de FST e análise de biomarcadores (com valor preditivo positivo) podem antecipar o diagnóstico de LRA (32).

A avaliação do paciente deve ser feita de forma individualizada, em função do risco, exposição e situação clínica. É fundamental o estadiamento da LRA, uma vez que dele dependem as atitudes preventivas e tratamento a instituir, uma vez que foi identificada uma relação clara entre o estadio da LRA e os *outcomes* a curto (25,33) e longo prazo (11).

#### **4.1. Gestão e Tratamento da LRA**

A etiologia multifatorial da LRA, o atraso no diagnóstico clínico e a dificuldade em identificar os pacientes com elevado risco de desenvolver LRA, são os principais fatores que levam a tentativas frustradas de evitar ou tratar a LRA (4).

Inúmeras estratégias de gestão da lesão renal devem ser instituídas, sendo algumas delas importantes para estabelecer o próprio diagnóstico (Esquema 2) (8).



Esquema 2- Estratégias de gestão da LRA. Adaptado de Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, *et al* (8). (CrS- Creatinina sérica; DU- Débito urinário; LRA- Lesão renal aguda; TSFR- Terapia de substituição da função renal; UCI- Unidade de cuidados intensivos).

Existem várias intervenções de prevenção e tratamento da LRA, desde a estabilização hemodinâmica, ações que removam/neutralizem nefrotoxinas e estratégias citoprotetoras (4).

Kellum *et al.* (2012) referem que em pacientes com risco elevado de desenvolver LRA ou com LRA instalada, deve ser avaliado o estado hemodinâmico, devido ao efeito deletério da hipotensão na diminuição da perfusão renal e pela perda da autoregulação do fluxo sanguíneo, um mecanismo que mantém uma perfusão relativamente constante, apesar da alteração da PAM acima dos 65mmHg (8).

A hipotensão deve ser prevenida e tratada atempadamente através da restauração adequada e imediata do volume intravascular com o uso de uso de cristalóides em vez de colóides (34) e utilização de vasopressores para manter a PAM acima dos 65mmHg (35). O uso de inotrópicos deve ser considerado apenas quando a função cardíaca está comprometida (34).

Sendo necessária a administração de produtos de contraste, Kellum *et al.* (2012) indica que estes devem ser hipo ou iso-osmolares e que posteriormente, devem ser administradas soluções salinas ou bicarbonato de sódio para prevenir o desenvolvimento de LRA relacionada com o produto de contraste. Outros nefrotóxicos como os aminoglicosídeos devem ser doseados diariamente com o intuito de manter o efeito terapêutico e limitar a nefrotoxicidade (8). A anfotericina B tem sido amplamente utilizada no tratamento de infeções fúngicas sistémicas, contudo este fármaco está associado a nefrotoxicidade, com efeitos adversos incluindo a LRA (36); assim, formulações lipídicas deste fármaco devem ser utilizadas em pacientes com maior risco de desenvolver LRA, uma vez que estes apresentam melhor perfil de segurança em comparação com a formulação padrão (37).

### 4.1.1. Gestão de fluidos

A fluidoterapia é essencial para manter o débito cardíaco (DC), perfusão renal e oferta de oxigênio, bem como para incentivar a diurese e diluir os nefrotóxicos; contudo, esta visão da patogênese da LRA é excessivamente simplista. Os fluidos administrados por via intravenosa demonstraram benefícios na prevenção da nefropatia associada ao contraste, mas há poucas evidências que indiquem que o uso indiscriminado de fluidos intravenosos seja eficaz na prevenção ou no tratamento da LRA noutros contextos, estando a sobrecarga de fluidos associada ao aumento da morbimortalidade relacionada com LRA (4).

Prowle, Kirwan e Bellomo (2013) indicam duas vias principais pelas quais a administração de fluidos leva à sobrecarga hídrica. Quando o *plateau* da curva de *Frank-Starling* é atingido, as pressões auriculares aumentam, o que aumenta as pressões hidrostáticas venosas e pulmonares potenciando a libertação de peptídeos natriuréticos, que promovem a mobilização do fluido para o espaço intersticial, conseqüentemente ocorre edema pulmonar e tecidual. Assim, altos valores de pressão venosa central (PVC), aumentam a pressão venosa renal, elevando a pressão subcapsular renal e reduzindo a TFG (38). Por outro lado, as elevadas pressões nas aurículas ao promoverem a libertação de peptídeos natriuréticos, fazem com que estes clivem a membrana de proteoglicanos e glicoproteínas fora do glicocálice endotelial, aumentando a permeabilidade endotelial (39). Além disso, os peptídeos natriuréticos reduzem o fluxo dos vasos linfáticos e diminuem a drenagem dos mesmos (40). Estudos experimentais demonstram que a isquemia seguida de reperfusão, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e peptídeo natriurético auricular podem levar à destruição do glicocálice endotelial. Como a hipervolemia aguda desencadeia a libertação do peptídeo natriurético, evitar teoricamente a hipervolemia intravascular pode proteger o glicocálice endotelial e, portanto, evitar mudanças no plasma e subsequente edema intersticial (Figura 2) (41-44).

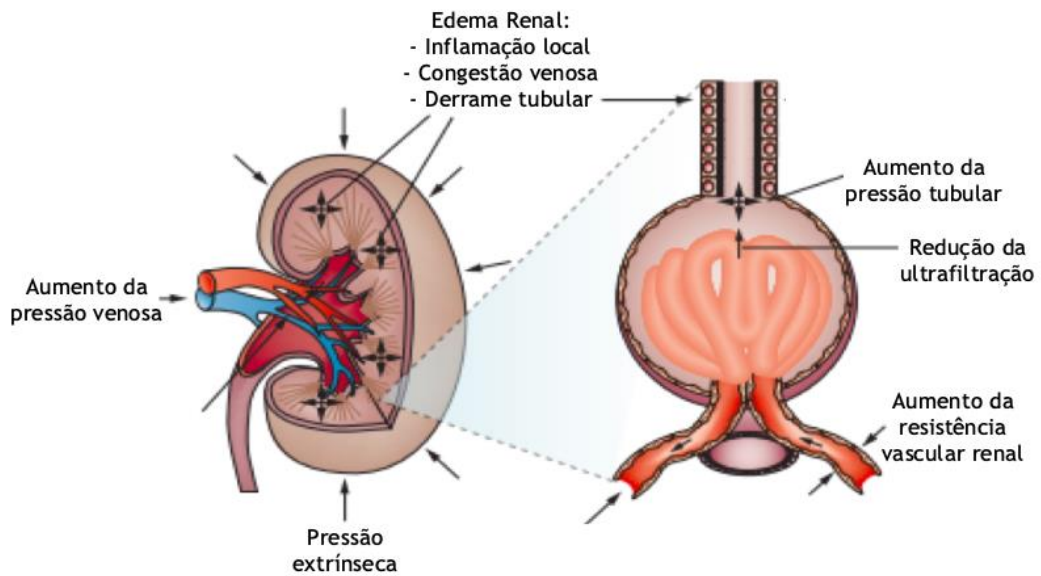


Figura 2- Contribuição da sobrecarga hídrica e o edema intersticial para a manutenção da LRA - na LRA estabelecida, a disfunção renal (redução da TFG) persiste apesar da recuperação da pressão arterial sistêmica e do débito cardíaco. O aumento da pressão venosa renal reduz o gradiente de pressão transrenal. O aumento da pressão intersticial e tubular pode reduzir ou abolir o gradiente de pressão do líquido de filtração glomerular. O aumento da resistência pré-glomerular, em resposta à lesão tubular, reduz ainda mais o fluxo sanguíneo renal e a pressão hidrostática capilar glomerular. O desenvolvimento de hipertensão intra-abdominal restringe a drenagem venosa e comprime extrinsecamente o rim. Adaptado de Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R (38). (LRA- Lesão renal aguda; TFG- Taxa de filtração glomerular).

Se por um lado existe a necessidade de administrar fluidos para garantir o output cardíaco com o intuito de prevenir a isquemia renal, por outro lado deve ser evitada a sobrecarga de fluidos à qual estão associados resultados adversos para o doente. Algumas linhas de evidência sugerem que a sobrecarga de fluidos pode agravar a LRA. Neste âmbito surgem associações entre a sobrecarga de volume, síndrome compartimental abdominal e LRA. A elevação da PVC é um forte preditor da progressão para a disfunção renal em situações de insuficiência cardíaca crônica, onde a LRA se associa à elevação da pressão no interstício renal, refletindo-se em edema renal (Figura 3) (4).



Figura 3- Relação entre sobrecarga de fluidos e a LRA: A sobrecarga de fluidos pode agravar a LRA e a LRA pode contribuir para a sobrecarga de fluidos. Utilização atempada da TSFR pode quebrar este ciclo Adaptado de Prowle JR (4). (LRA- Lesão renal aguda; TSFR- Terapia de substituição da função renal).

No estudo *Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock*, realizado por Rivers *et al.* (2001) foram aplicados protocolos de ressuscitação onde eram administrados fluidos endovenosos (EV), sangue e/ou inotrópicos com o principal objetivo de adequar a entrega de oxigênio aos tecidos, tendo sido este associado a uma menor incidência de LRA. Sugere-se com este estudo que a ressuscitação rápida e direcionada pode melhorar os resultados clínicos e que sendo a ressuscitação efetuada por objetivos se consegue limitar a sobrecarga hídrica ao mesmo tempo que se trata a hipovolemia. Daqui se evidenciam benefícios claros de uma ressuscitação protocolada em detrimento da administração de fluidos em bólus de forma não orientada (45).

Apesar de se reconhecer a depleção de volume como um fator de risco importante para o desenvolvimento da LRA, não devemos descurar que o balanço positivo de fluidos é considerado um fator associado ao aumento da mortalidade aos 60 dias (43,46).

Bouchard, Granado e Mehta (2018) afirmam que pacientes críticos recebem uma grande quantidade de fluidos por via endovenosa, por isso é fundamental reconhecer e aplicar de forma profícua as fases da fluidoterapia de ressuscitação, conceptualizadas da seguinte forma: *Rescue, Optimization, Stabilization e Deescalation* (Tabela 8) (47).

Tabela 8- Fases da fluidoterapia de ressuscitação. Adaptado de Bouchard J, Granado RC-D, Mehta RL (47).

	<i>Rescue</i>	<i>Optimization</i>	<i>Stabilization</i>	<i>De-Escalation</i>
<b>Objetivos principais</b>	- <i>Lifesaving</i> -Correção de choque	-Resgate de órgão -Otimização e manutenção de perfusão tecidual	-Suporte de órgão -Objetivo de balanços hídricos neutros ou negativos	-Recuperação de órgão -Mobilização de fluidos acumulados
<b>Tempo</b>	Minutos	Horas	Dias a semanas	Dias a semanas
<b>Fenótipo</b>	Choque grave	Instabilidade hemodinâmica	Estabilidade hemodinâmica	Recuperação
<b>Fluidoterapia</b>	Bólus rápidos	Titular infusão de fluidos / Uso conservador	Perfusão mínima se a ingestão oral for inadequada	Ingestão oral se possível / evitar fluidos intravenosos desnecessários
<b>Quadro clínico</b>	-Choque séptico -Trauma major	-Intraoperatório (mediante objetivos) -Queimados -Cetoacidose diabética	-Pós-operatórios com restrição dieta oral -Gestão de pancreatite	-Pacientes com ingesta adequada e em fase de recuperação de doença crítica -Recuperação de lesão tubular aguda

Na avaliação do paciente deve ser considerada a quantidade de fluidos administrada, a sua distribuição compartimental e a composição do fluido intravascular que no seu conjunto contribuem para a sua mobilização entre espaços. O objetivo da avaliação do volume de líquidos permite determinar se é necessária administração adicional de fluidos para perfusão tecidual ou correção da composição plasmática. Para tal existem diversos parâmetros que devem ser avaliados com precisão e cujos valores devem ser utilizados para auxiliar a tomada de decisão. Na fase de *Rescue*, a pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio, o DU e ecografia devem ser utilizados. No estudo prospetivo apresentado, não é conferida fiabilidade ao exame físico para estimar o estado do volume intravascular ou para prever a resposta aos fluidos (48).

Em relação às alterações hemodinâmicas que podem levar a LRA, no estudo de Tarvasmäki *et al.* (2017), verificou-se que PVC mais elevadas e PAM mais baixas estão associadas a maior incidência de LRA e valores mais elevados de CrS e baixos DU foram associados a PVC mais elevadas e a PAM menores, congruentes com congestão venosa e hipoperfusão. A congestão venosa persistente, revelada pelo aumento de PVC, mas também a hipoperfusão arterial, refletida por PAM e DC mais baixo, estão associados com a incidência e gravidade da LRA (49).

Uma meta-análise realizada por Marik e Cavallazzi (2013) indica que medidas estáticas de pressões de enchimento cardíaco, como a PVC, são frequentemente utilizadas em UCI, contudo o estudo demonstrou que esta medida é ineficaz na previsão da resposta à administração de fluidos (50).

No estudo retrospectivo *The Vasopressin in the Septic Shock Trial*, realizado em 2011, verificou-se que pacientes com choque séptico com elevado aporte de fluidos às 12 h e ao quarto

dia de internamento na UCI, se correlaciona com aumento significativo da mortalidade. Verificou-se que existe relação entre os valores de PVC e o equilíbrio hídrico, demonstrando-se que pacientes com 12 h de internamento com valores de PVC inferiores a 8 mmHg tiveram menores taxas de mortalidade, seguido daqueles com PVC entre os 8 e os 12 mmHg. No grupo de pacientes com PVC superior a 12mmHg verificou-se maior taxa de mortalidade. Em suma, um balanço hídrico (BH) positivo, tanto no início do internamento, como acumulado ao longo de 4 dias, está associado a um risco aumentado de mortalidade em pacientes com choque séptico (51).

Um estudo observacional internacional, desenhado por Cecconi *et al.* (2015) mostrou que na prática atual de UCI, a avaliação do estado do paciente é muito variável, sendo utilizadas medidas estáticas e medidas dinâmicas em 36% e 22% dos pacientes, respetivamente (52).

As medidas dinâmicas parecem ser os parâmetros mais valiosos na avaliação da resposta aos fluidos, uma vez que estas conseguem demonstrar uma mudança no volume sistólico ou na perfusão tecidual em resposta a uma estratégia de tratamento, enquanto ocorre monitorização do volume sistólico (53-55). Em ambas as medidas, pretende-se que ocorra um aumento do volume sistólico e do DC, contudo a avaliação destes parâmetros hemodinâmicos pode não ser traduzido na microcirculação (47).

Conhecendo os efeitos deletérios da sobrecarga hídrica, no doente em UCI, esta deve ser avaliada. Um BH acumulado sobre o peso corporal inicial acima de 10% tem sido utilizado como um marcador de sobrecarga hídrica e relacionado com pior prognóstico (43). No entanto, estudos mostraram que o BH acumulado não se correlaciona bem com os pesos corporais seriados e que a obtenção dos pesos de forma diária pode ser difícil em doentes graves (56). Mesmo após a realização de vários estudos não foi determinada a melhor forma de quantificar a sobrecarga de fluidos. Recentemente, num estudo observacional prospetivo cego, Samoni *et al.* (2016) compararam o método de análise vetorial de bioimpedância elétrica com o método de avaliação do BH acumulado em pacientes em estado crítico. Verificou-se que a avaliação do estado de hidratação pelo método de análise vetorial de bioimpedância elétrica é um melhor preditor do risco de mortalidade em UCI, contudo são necessários mais estudos nesta vertente para melhor esclarecer os resultados obtidos (57).

Mullens *et al.* (2009) no estudo que realizaram em pacientes com insuficiência cardíaca avançada admitidos por descompensação em UCI, verificaram um agravamento da função renal, relacionado não apenas com a insuficiência renal intrínseca, mas também com a redução do DC e presença de congestão venosa (58).

Mediante a exposição anterior existe uma forte associação entre a sobrecarga de fluidos e resultados adversos para os pacientes. Os efeitos prejudiciais da ressuscitação agressiva com fluidos na sépsis, na lesão pulmonar aguda e na LRA, bem como no período perioperatório, são apoiados por estudos experimentais e clínicos onde se demonstra uma associação independente entre o aumento do BH acumulado e a mortalidade (42,43,46).

### 4.1.2. Gestão de vasopressores

Estudos defendem que a terapia com vasopressores para estabilização da tensão arterial, pode ter efeitos benéficos sobre a fisiologia renal. No choque séptico hiperdinâmico são aplicados comumente vasopressores e embora o uso de vasoconstritores tenha sido considerado potencialmente deletério para um rim isquêmico, evidências disponíveis defendem o uso moderado de vasopressores no choque associado à vasodilatação. O uso de noradrenalina demonstrou melhorar o fluxo sanguíneo renal e a TFG e restaura o DU em pacientes com choque séptico complicado com oligúria (4).

Vasoconstritores sistêmicos têm maior efeito positivo a nível renal, pelo aumento da pressão de perfusão decorrente do aumento da pressão arterial sistêmica, em oposição ao seu efeito negativo causado pelo aumento da resistência vascular renal. Uma pressão arterial de 75mmHg demonstrou aumentar a oferta renal de oxigênio e a TFG durante um episódio de LRA, contudo uma pressão arterial permanentemente menor tem sido associada à persistência ou agravamento da LRA em contexto de sépsis (59).

A terapia com vasopressores não deve ser instituída isoladamente no contexto de hipotensão associada a baixo DC. O objetivo da gestão hemodinâmica deve ser a manutenção de perfusão adequada de órgãos com o menor dano ao paciente. Por este motivo o recurso precoce a TSFR pode ser a melhor opção para controlar o equilíbrio de fluidos nestes indivíduos (60).

### 4.1.3. Gestão de diuréticos

Os diuréticos da ansa, especialmente a furosemida, têm sido prescritos em contexto de tratamento de fase aguda de doença (61), contudo têm vindo a ser efetuados estudos relacionados com o seu benefício na prevenção ou tratamento da LRA.

Existem inúmeros estudos com resultados discrepantes em relação à utilização da furosemida na prática clínica, uma vez que há evidência científica que sugere que o uso de diuréticos em pacientes críticos com LRA está associado ao aumento da mortalidade e com a não recuperação da função renal (62), não melhora os *outcomes* do paciente com LRA (61) nem aceleram a sua recuperação (63).

Os diuréticos, sustentados pelas suas propriedades farmacológicas, não se mostraram úteis na prevenção de qualquer tipo de insuficiência renal e em determinadas circunstâncias podem precipitá-la. Em relação ao seu papel na lesão renal, a sua administração não produz benefícios em termos de duração, necessidade de diálise ou sobrevivência, induzindo apenas um aumento da diurese. Em alguns estudos, os diuréticos foram relacionados com aumento da mortalidade, contudo estudos mais recentes parecem conferir-lhes alguma margem de segurança, mas devem ser utilizados de forma sensata (64).

Num ensaio clínico foram comparados grupos de doentes a quem foi ou não administrada furosemida e constatou-se que foram obtidas PAM's menores no grupo onde foi administrada furosemida, embora estas tenham sido suficientes para manter uma boa perfusão renal. Neste

estudo também se identificou que em pacientes com sépsis/choque séptico, o uso de furosemida foi preditor de LRA na análise univariada (24,65), pois a isquemia renal que ocorre durante o choque séptico é agravada pelo uso de furosemida, uma vez que esta induz concomitantemente uma diminuição da TFG. Assim sugere-se neste estudo que a presença de sépsis/choque séptico e o uso de furosemida têm uma ação sinérgica, aumentando o risco do desenvolvimento de LRA (66). Algumas explicações podem ser propostas para a presença do efeito deletério dos diuréticos sobre a função renal em pacientes críticos com sépsis, nomeadamente: a) redução da pré-carga com vasoconstrição renal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estimulação simpática (67); b) a diminuição pronunciada no fluxo sanguíneo medular comparado com o cortical quando administrada a furosemida, pois o efeito diferencial da furosemida no fluxo cortical e medular pode aumentar o risco intra-renal de isquemia, favorecendo o desenvolvimento de lesão tubular aguda (68). A conclusão deste estudo indica que a redução da pré-carga e do fluxo medular mediado pela furosemida em pacientes com sépsis/choque séptico pode ser a causa do aumento do risco de LRA, embora não seja associado diretamente, contudo o tempo mediano do uso de furosemida e a dose total utilizada foi significativamente maior naqueles que desenvolveram LRA (66).

A sobrecarga de volume é uma complicação frequente na LRA, ocorrendo em 30% a 70% dos pacientes em UCI (69). O BH positivo após a LRA está fortemente associado ao aumento da mortalidade, pelo que o uso de diuréticos após o início da LRA teve um efeito protetor na sobrevivência, sem que se tenha identificado uma dose limiar acima da qual a mortalidade aumente; esta relação pareceu ter sido mediada pelo equilíbrio entre os fluidos após o início da LRA (70).

Desta forma, pacientes com sobrecarga hídrica apresentam maior risco de aumento de morbimortalidade, ao passo que pacientes responsivos ao diurético geralmente têm melhor evolução clínica. O tratamento com restrição de fluidos provou trazer benefícios em pacientes do foro cirúrgico (42), no síndrome de dificuldade respiratória aguda (41) e choque séptico (71). Desta forma a presença de sobrecarga hídrica grave, não responsiva à terapêutica com diuréticos, surge como indicação para o início de TSFR (2).

O tratamento médico conservador com diuréticos deve ser iniciado somente após a reposição do volume circulante e na presença de uma pressão arterial adequada. A par do seu uso, deve ser monitorizada a função renal, devem ser avaliadas e repostas as perdas de eletrólitos e não se deve adiar o início da diálise com base num falso otimismo relacionado com o aumento da diurese (64).

#### **4.1.4. Gestão de TSFR**

Dos pacientes internados em UCI, uma elevada percentagem desenvolve LRA, levando a uma maior necessidade de implementar a TSFR, cuja utilização tem aumentado nos últimos anos de 4,2% para 13,5% (24,72), condição que se encontra associada com elevado risco de mortalidade (24).

A TSFR é um método de substituição renal durante o processo de falência da função renal, com benefícios reconhecidos para o paciente, contudo a gestão do tratamento, a seleção da modalidade e o momento do seu início por vezes podem ser difíceis de equacionar (2).

O início precoce de TSFR justifica-se pela possibilidade de prevenção de complicações hemodinâmicas, melhoria do controlo do equilíbrio hídrico e diminuição dos efeitos inflamatórios. Por outro lado, protelar o início da TSFR limita a exposição a procedimentos que cursam com complicações, como a inserção e manuseio de catéter e contacto com circuito extracorporeal e membranas, ao mesmo tempo que se diminuem os custos (2).

Apesar dos grandes avanços científicos relativamente às TSFR, mantém-se a elevada mortalidade em pacientes com LRA integrada num processo de FMO em pacientes em UCI. Pela natureza mutável da LRA, exige-se uma criteriosa seleção, onde devem ser favorecidas terapias adaptadas à condição clínica do paciente, requisitos hemodinâmicos e metabólicos, bem como equipamentos disponíveis e treino da equipa de UCI. É vantajoso a existência de uma equipa experiente nas diversas técnicas dialíticas, com um programa de formação adequado e que garanta a qualidade dos cuidados implementados (2).

O principal objetivo da TSFR é compensar a perda abrupta da função renal, que caracteriza a LRA. Distúrbios associados à LRA são a sobrecarga hídrica, acumulação de produtos nitrogenados e toxinas urémicas, hipercaliémia e acidose metabólica. Em pacientes admitidos na UCI, a LRA geralmente é diagnosticada num estadio inicial, mesmo na presença de sinais pouco evidentes, por isso, situações como oligúria prolongada ou manifestações clínicas de sobrecarga hídrica, constituem normalmente indicações para iniciar TSFR (7).

#### **4.1.4.1. Indicações para início da TSFR**

Existem várias indicações para o início da TSFR, contudo ainda não foi definido com exatidão o momento ideal do início do tratamento (73).

Na prática a decisão de iniciar a TSFR baseia-se em características clínicas de sobrecarga de volume e desequilíbrios bioquímicos, como a azotémia, hipercaliémia e acidose grave. O atraso do início da TSFR acontece quando se espera que o paciente recupere gradualmente a sua função renal e com base nas preocupações relacionadas com os riscos associados ao procedimento, incluindo hipotensão, arritmia, biocompatibilidade da membrana e complicações do acesso vascular e da administração de anticoagulante (8).

Embora não existam estudos clínicos randomizados que definam o momento de início de substituição da função renal, situações ameaçadoras da vida, constituem indicações inequívocas (tabela 9) (8).

Tabela 9 - Indicações para TSFR em UCI. Adaptado de Joannidis M (7).

INDICAÇÕES PARA TSFR	ABSOLUTAS	RELATIVAS
<b>RENAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais e sintomas de urémia (pericardite, encefalopatia, pleurite...)</li> <li>• Disfunção de órgão resultante de sobrecarga hídrica e oligúria resistente ao diurético</li> <li>• Hipercaliêmia grave</li> <li>• Acidose metabólica grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azotémia progressiva com rápido agravamento da função renal</li> <li>• Sobrecarga progressiva de volume não responsiva a diuréticos</li> </ul>
<b>NÃO RENAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicações que impliquem risco de vida e substâncias que podem ser dialisadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão por esmagamento e rabdomiólise</li> <li>• Termorregulação (hipertermia)</li> <li>• Hipercalcémia grave não responsiva a tratamento médico</li> </ul>

TSFR- Terapia de substituição da função renal; UCI- Unidade de cuidados intensivos.

Relativamente às indicações renais para o início TSFR a urémia, azoto ureico e creatininemia são determinantes para a decisão de início do tratamento. Embora o desenvolvimento de sintomas urémicos evidentes, como pericardite, neuropatia ou coma sejam uma indicação óbvia para o início da TSFR, sinais precoces como anorexia, náusea, vômitos e alteração do estado mental são geralmente inespecíficos. Normalmente a azotémia progressiva associada a LRA é frequentemente usada como indicador da necessidade de iniciar TSFR, no entanto não está definido um limite globalmente aceite para indicar com exatidão o momento de início do tratamento (2).

O conceito de hemodiálise profilática na LRA tem sido desenvolvido há mais de 50 anos e com base em diversos estudos, verificou-se que há melhoria significativa da sobrevida quando iniciada a TSFR de forma “precoce” em detrimento de início “tardio” (7). Contudo num estudo mais recente com 302 pacientes com LRA, demonstrou-se que os níveis de ureia no momento de início da TSFR não predizem a mortalidade (74).

A CrS é considerada um melhor indicador da TFG pelo que foi adotado como parâmetro para a definição de LRA, pois aumentos relativamente pequenos correlacionam-se com o aumento da mortalidade (10).

Podem ocorrer mudanças na concentração sanguínea de creatinina de forma independente da TFG, e estarem relacionadas com alterações de volume, produção alterada (sépsis), redução da massa muscular (cirrose hepática) ou por efeitos de fármacos que prejudicam a excreção tubular de creatinina. Apesar das alterações nos valores de CrS tenham sido sugeridas para classificação e estadiamento da LRA, o aumento de CrS pode não refletir adequadamente o nível de declínio da TFG e não indicar o momento ideal para iniciar a TSFR (7).

A sobrecarga hídrica resultante da retenção de sódio e água é uma complicação frequente da LRA, que ocorre em 30 a 70% dos pacientes em UCI (69). Embora os diuréticos sejam frequentemente utilizados para antagonizar a oligúria (62,75) o seu benefício não foi comprovado. Pacientes com sobrecarga de volume têm maior risco de aumento de morbimortalidade e por este motivo devem iniciar TSFR. Para além disto, o início da TSFR é maioritariamente guiado pela presença de oligúria, que conseqüentemente pode desencadear

sobrecarga hídrica, e não pelo aumento da creatinina ou da azoto ureico (76). Estudos demonstram que há redução significativa da mortalidade em paciente que iniciaram a TSFR na presença de oligúria, em vez de se aguardar pelo aumento da CrS ou da azoto ureico (77).

O estadio agudo da LRA, definido pelos critérios RIFLE, AKIN ou KDIGO, também pode servir de indicação para o início da TSFR, embora não possa ser utilizado de forma isolada. Estudos randomizados como *Early vs late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury* comparou a mortalidade entre grupos de pacientes que iniciaram a TSFR em 8h após a definição da LRA (estadio 2), com um grupo que iniciou TSFR em 12h após definida a LRA (estadio 3) e verificou-se uma mortalidade 35% inferior no grupo tratado dentro do estadio 2 (78).

O estudo randomizado *Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury* comparou um grupo de pacientes que receberam TSFR “precoce”, dentro de 6h após atingir o estadio 2 da LRA, com o grupo de tratamento “tardio” onde a TSFR foi iniciada somente quando estava presente uma indicação absoluta, entre elas a hipercaliémia, acidose, oligúria por mais de 72h, azoto ureico maior que 112 mg/dl ou edema pulmonar. Nele não se verificaram diferenças significativas entre os grupos, sendo a mortalidade em torno dos 50% (79). Assim conclui-se que um estadio específico de LRA não pode ser utilizado como indicação para o início da TSFR (7).

A hipercaliémia é um achado comum na LRA, uma vez que a eliminação de potássio depende principalmente da excreção renal. Outros fatores que contribuem para a hipercaliémia são as mudanças do espaço intracelular resultantes da acidose, a resistência à insulina, a rbdomiólise, a hemólise e os efeitos adversos de alguns fármacos (IECA's, cotrimoxazol e betabloqueantes). Quando não tratada, a hipercaliémia pode ser fatal, ao provocar arritmias ventriculares instáveis ou insuficiência cardíaca. As terapias mais eficazes para otimizar a caliémia são a terapia diurética, as resinas permutadoras de iões e a TSFR. A hemodiálise é a maneira mais eficaz de remover o potássio na insuficiência renal em comparação com as TSFR contínuas, contudo a Hemodiafiltração Venovenosa Contínua (HDFVVC) é uma boa alternativa. Geralmente a TSFR não é iniciada com caliémia abaixo dos 6 a 6,5 mmol/l, contudo deve ser tido em conta o estado geral do paciente (7).

A hipercalcémia grave pode ocorrer no contexto de hiperparatiroidismo ou malignidade, e pode condicionar nefropatia pela deposição de cristais, obstrução tubular e insuficiência renal. Além do tratamento farmacológico, como os bifosfatos, a TSFR pode ser considerada como tratamento de último recurso para distúrbios agudos do cálcio sérico associada a disfunção orgânica (7).

A hipertensão e hiponatrémia também surgem na LRA, dependendo do estado hídrico e da função renal do paciente, contudo enquanto houver função renal residual, raramente é necessário iniciar TSFR com base nestas situações clínicas (7)

Por fim, o rim é um dos principais intervenientes na regulação do equilíbrio ácido-base. A insuficiência renal resulta num aumento contínuo da acidémia (80). Além disso, a acidose grave que ocorre como consequência de intoxicação com álcool é uma indicação para TSFR. Também deve ser tido em conta outras situações de acidose, especialmente a acidose láctica,

porém é uma situação ainda não sustentada por estudos clínicos, mas a literatura indica que a TSFR pode ser utilizada para controlo da acidose nestas situações (81). Embora ainda não existam estudos esclarecedores neste âmbito, uma acidose intratável geralmente deve ser considerada como uma indicação para o início da TSFR (7).

Para além das indicações renais, existem diversas indicações não renais contempladas para o início de TSFR.

A sépsis grave e o choque séptico estão associados à LRA em cerca de 50% dos pacientes, no entanto, pacientes sépticos na UCI geralmente não apresentam azotemia proeminente ao desenvolver LRA. Consequentemente outros critérios como a oligúria prolongada ou acidose metabólica grave podem fornecer indicação suficiente para iniciar a TSFR (77). A TSFR “profilática” pode influenciar os mediadores libertados durante a sépsis, contudo um estudo randomizado não demonstrou nenhum benefício na realização de TSFR na sépsis grave sem LRA (82). Também foi comparada a Hemofiltração Venovenosa Contínua (HVVC) com o tratamento médico na sépsis grave e não se verificaram melhores resultados para o paciente, não foi reduzida a necessidade de vasopressores, nem os níveis de citocinas (83). Assim, com base na evidência, a TSFR não deve ser recomendada rotineiramente em pacientes com sépsis (7).

O uso de circulação extracorporeal no decurso de uma TSFR está associado ao arrefecimento sanguíneo. Embora possa ser considerado um efeito secundário da TSFR, esta condição pode ser utilizada no caso de hipertermia maligna (84), ou após ressuscitação cardiopulmonar, contudo novos dispositivos não invasivos com recurso a circuitos de água para normotermia terapêutica, têm substituído a TSFR uma vez que esta cursa com mais complicações (7).

Intoxicações são outra indicação importante para TSFR em UCI. Drogas ou toxinas podem ser removidas por diálise, devido à sua solubilidade em água, baixa ligação a proteínas, baixo peso molecular e pequeno volume de distribuição. Por outro lado, também deve ser considerada a TSFR em situações ameaçadoras da vida, no caso de sobredosagem ou intoxicação com metanol, etilenoglicol (85), salicilatos, lítio, carbamazepina, metformina, valproato, teofilina e metotrexato. Também há benefícios na aplicação de TSFR contínuas em casos de intoxicação por paraquato, embora a hemoperfusão seja mais eficaz (86).

A rabdomiólise ocorre no contexto de necrose de miócitos, secundária a eventos traumáticos (p.ex. lesão por esmagamento e exercício físico) ou eventos não traumáticos (p.ex. etanol, defeitos hereditários no metabolismo celular e toxinas). Este acontecimento resulta na libertação de mioglobina que cursa com LRA por vasoconstrição, lesão tubular por lesão oxidante e obstrução tubular por cilindros de mioglobina (84). Habitualmente, a TSFR deve ser iniciada quando falham as medidas de tratamento conservadoras, contudo, alguns autores defendem que a TSFR deve ser iniciada precocemente para remoção de mioglobina em caso de rabdomiólise grave, acompanhada de acidose e depleção de volume, situação onde se espera o desenvolvimento de LRA (87).

Por último, a nefropatia de contraste permanece uma causa proeminente de LRA, estando associada a mortalidade significativa (88). Embora se defenda que se consiga reduzir

significativamente a nefropatia de contraste quando iniciada a TSFR antes da administração de produtos de contraste (89), estudos apontam algumas preocupações em relação à utilização desta abordagem na prática clínica diária, demonstrando que a implementação de TSFR peri-administração de produto de contraste não diminui a incidência de nefropatia de contraste, quando comparada com a terapêutica médica (90).

A escolha do tratamento dependerá da prática clínica, recursos técnicos e a presença de enfermeiros bem treinados e de um médico que dê indicação clínica precisa. Para a realização de TSFR é necessária, uma equipa proficiente e responsável, experiente em diversas modalidades dialíticas, com um programa de formação adequado e atualizado, que garanta a qualidade da terapia instituído (2), assim como o estado hemodinâmico do paciente (8). Quando o conjunto destes fatores não estão reunidos, a melhor atitude passa por esquemas de tratamento simples, funcionais e eficientes (2).

#### **4.1.4.2. Modalidades de TSFR**

Os mecanismos envolvidos na TSFR baseiam-se nos princípios de transporte de água e solutos, por meio dos quais a composição do sangue é modificada através de uma membrana semipermeável (91). Esse processo de troca dinâmica é impulsionado pelo uso de fluidos específicos, que por sua vez são dependentes da terapia particular prescrita. O transporte de fluidos é impulsionado por ultrafiltração e osmose (19). O transporte de soluto ocorre principalmente por dois fenómenos, a convecção e difusão, sendo as diferenças existentes entre a concentração e a pressão transmembrana, a sua força motriz (73). A adsorção influencia a remoção do soluto por ligação do soluto à membrana (19).

O transporte de fluido através da membrana porosa de um filtro durante o tratamento é definido como ultrafiltração. Este processo é governado pela pressão oncótica do plasma, e mais importante, pela presença de um gradiente de pressão hidrostática entre os compartimentos de sangue e efluente / ultrafiltrado (19).

No decurso de uma ressuscitação com recurso a grandes quantidades de fluidos, o uso de TSFR previne/trata a sobrecarga, principalmente nos doentes com risco ou LRA em curso. Para além disto, a TSFR pode ser utilizada de forma preventiva para evitar a sobrecarga de fluidos que ocorre como resultado do suporte nutricional ou da administração de hemoderivados durante o tratamento do paciente crítico com LRA (4).

Um componente básico da prescrição de TSFR é a remoção de fluidos do paciente conjuntamente com o estado hemodinâmico do mesmo. O balanço de fluidos é determinado pela diferença entre as entradas relacionadas com a TSFR (fluido de reposição e/ou dialisado) e a saída relacionada com a TSFR (efluente), enquanto o BH do paciente incorpora todas as entradas e saídas de fluido (92).

Atualmente estão disponíveis muitas opções de TSFR, que podem ser divididas em quatro grupos: Diálise peritoneal (DP), Hemodiálise Intermitente (HDI), Terapias contínuas e Terapias híbridas.

A terapia ideal deve mimetizar as funções e mecanismos fisiológicos do órgão nativo, garantindo a purificação qualitativa e quantitativa do sangue, estar relacionada com um número mínimo de complicações, ter boa tolerabilidade clínica e restaurar e/ou manter a homeostase, ao mesmo tempo que favorece a recuperação do órgão (tabela 10) (2).

Tabela 10- Requisitos técnicos e clínicos ideais, para TSFR, na LRA. Adaptado de Kes P, Basic Jukic N (2).

Instituição rápida e fácil, com necessidade de monitorização simples do tratamento
Eficiência e eficácia
Controlo de volume sem causar instabilidade cardiovascular
Permite administração de fluidos, mantendo a euvolemia
Mantém o equilíbrio ácido-base estável
Alta biocompatibilidade e interação mínima com o sangue
Nenhum efeito nocivo na função renal ou duração da LRA
Ajuste fácil e previsível da dose de terapia
Barato

LRA- Lesão renal aguda; TSFR- Terapia de substituição da função renal.

Os quatro grupos de TSFR apresentados diferem no método de fornecimento, eficiência e tolerabilidade clínica, por exemplo, a utilização de terapias contínuas é mais adequada em pacientes com instabilidade cardiovascular (2).

Distinguir se a LRA é resultado de disfunção de órgão único ou de uma FMO é um passo imprescindível, uma vez que o tratamento a ser instituído difere. A LRA sem FMO pode ser menos complexa, pode ser gerida fora da UCI e com técnicas dialíticas semelhantes às aquelas que são utilizadas na DRC, ao passo que a LRA associada a FMO se apresenta de forma mais complexa e requer uma técnica dialítica mais flexível (2).

Dentro dos grupos de TSFR apresentados, existem diversas modalidades que podem ser implementadas, nomeadamente a Hemofiltração Venovenosa Contínua (HVVC), Hemodiálise Venovenosa Contínua (HDVVC), Hemodiafiltração Venovenosa Contínua (HDFVVC), Hemodiálise Intermitente (HDI), Diálise Peritoneal (DP), *Slow Continuous Ultrafiltration* (SCUF) e *Slow Low-Efficiency Dialysis* (SLED), cuja caracterização se encontra na tabela 11 (8).

Tabela 11- Caracterização típica de diferentes modalidades de TSFR na LRA (para um paciente com cerca de 70 Kg). Adaptado de Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, *et al* (8).

	SCUF	HVVC	HDVVC	HDFVVC	DP	SLED	HDI
Fluxo Sanguíneo (ml/min)	100-200	150-250	150-250	150-250	N/A	100-300	200-300
Princípio predominante de transporte de soluto	Convecção	Convecção	Difusão	Convecção + Difusão	Difusão	Difusão	Difusão
Ultrafiltrado (ml/h)	100-300	1500-2000	variável	1000-1500	variável	variável	variável
Fluxo de dialisado (ml/h)	0	0	1500-2000	1000-1500	1-2 l por troca	100-300 ml/min	300-500 ml/min
Volume efluente (l/d)	2-8	36-48	36-48	36-72	24-48	N/A	N/A
Fluido de reposição (ml/h)	0	1500-2000	0	1000-1500	0	0	0
Clearance Ureia (ml/min)	1-5	25-33	25-33	25-33	variável	80-90	variável

DP - Diálise Peritoneal; HDFVVC - Hemodiafiltração Venovenosa Contínua; HDI- Hemodiálise Intermitente; HDVVC- Hemodiálise Venovenosa Contínua; HVVC- Hemofiltração Venovenosa Contínua; LRA- Lesão Renal aguda; N/A- Não se aplica; SCUF- *Slow Continuous Ultrafiltration*; SLED - *Slow Low-Efficiency Dialysis*; TSFR- Terapia de substituição da função renal.

Internacionalmente recomenda-se o uso de modalidades contínuas de TSFR em pacientes com instabilidade hemodinâmica. O uso de TSFR contínua permite a remoção lenta e progressiva de fluidos em comparação com o uso de técnicas intermitentes que têm sido associadas a sobrecarga progressiva de fluidos (4,8). Com as modalidades contínuas (HVVC, HDVVC e HDFVVC) é possível o controlo mais lento da concentração de soluto, evitando grandes flutuações que aumentem o risco de edema cerebral e a sua grande flexibilidade permite a adaptação do tratamento às necessidades do paciente. As desvantagens incluem a necessidade de imobilização, o uso de anticoagulação contínua, o risco de hipotermia e em alguns casos, custos mais elevados (8).

Estudos indicam que a PAM no final do tratamento foi significativamente maior com modalidade contínua do que com modalidades intermitentes e o número de pacientes que necessitaram de tratamento vasopressor foi significativamente menor com TSFR contínua (93).

A modalidade SLED foi proposta como uma alternativa a outras formas de TSFR contínua e é utilizado em muitos centros, contudo é uma técnica onde a experiência clínica é mais limitada comparando com TSFR contínuas e existem poucos estudos que comparam a SLED com TSFR contínua (8). Num ensaio clínico de pequena dimensão, realizado em pacientes com LRA, não foram encontradas diferenças no estado hemodinâmico dos pacientes e demonstrou-se menor necessidade de anticoagulação com SLED, quando comparado com TSFR contínua (94). Outro estudo mostrou semelhante controlo da ureia, creatinina e eletrólitos, mas um melhor controlo da acidose e menos hipotensão durante as primeiras horas de tratamento com TSFR contínuas (95). A utilização de SLED em detrimento de técnicas contínuas não foi associada a alterações na taxa de mortalidade (96). Assim sendo, na presença de pacientes com LRA, a TSFR contínua é preferível em detrimento da HDI, contudo a SLED também pode ser tolerada

em pacientes hemodinamicamente instáveis com LRA em locais onde TSFR contínuas não estão disponíveis (8).

As transições entre modalidades contínuas e intermitentes são frequentes e são principalmente determinadas pelo estado hemodinâmico do paciente ou problemas de coagulação. As principais vantagens da HDI são a rápida remoção de toxinas e período de tratamento mais curto, permitindo que haja intervalos de tempo entre tratamento para a realização de intervenções diagnósticas e terapêuticas. Este é o tratamento de eleição nos pacientes com necessidade de remoção rápida de solutos, como é o caso de hipercaliemia grave, envenenamento e síndrome de lise tumoral (8).

Tratamentos híbridos, como SLED, podem compartilhar algumas vantagens das modalidades contínuas e intermitentes, sem ter as suas desvantagens, conforme explanado na tabela 12 (8).

A experiência com DP na LRA é limitada, exceto no contexto pediátrico e em regiões com recursos limitados (8).

Tabela 12- Vantagens e desvantagens teóricas das terapias contínuas, intermitentes, DP e SLED. Adaptado de Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, *et al* (8).

MODALIDADE	APLICABILIDADE NA LRA	VANTAGENS	DESvantagens
HDI	Estabilidade hemodinâmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remoção rápida de toxinas e substâncias de baixo peso molecular</li> <li>• Permite "tempo de inatividade" para procedimentos diagnósticos e terapêuticos</li> <li>• Exposição reduzida à anticoagulação</li> <li>• Custos menores que a TSFR contínuas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensão com rápida remoção de fluidos</li> <li>• Desequilíbrio da diálise com risco de edema cerebral</li> <li>• Tecnicamente mais complexo e exigente</li> </ul>
TSFR CONTÍNUAS	Hemodinamicamente instável Pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remoção contínua de toxinas</li> <li>• Estabilidade hemodinâmica</li> <li>• Controle fácil do BH</li> <li>• Aumento da pressão intracraniana não induzido pelo tratamento</li> <li>• Máquinas de fácil utilização</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuração mais lenta das toxinas</li> <li>• Necessidade de anticoagulação prolongada</li> <li>• Imobilização do paciente</li> <li>• Hipotermia</li> <li>• Aumento dos custos</li> </ul>
SLED	Hemodinamicamente instável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remoção de volume e soluto mais lenta</li> <li>• Estabilidade hemodinâmica</li> <li>• Permite "tempo de inatividade" para procedimentos diagnósticos e terapêuticos</li> <li>• Redução da exposição à anticoagulação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuração mais lenta de toxinas</li> <li>• Tecnicamente mais complexo e exigente</li> </ul>
DP	Hemodinamicamente instável Coagulopatia Acesso difícil Pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana Região com poucos recursos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tecnicamente simples</li> <li>• Estabilidade hemodinâmica</li> <li>• Sem anticoagulação</li> <li>• Sem necessidade de acesso vascular</li> <li>• Menor custo</li> <li>• Remoção gradual de toxinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pobre depuração em pacientes hipercatabólicos</li> <li>• Perda de proteínas</li> <li>• Sem controle da taxa de remoção de fluidos</li> <li>• Risco de peritonite</li> <li>• Hiperglicemia</li> <li>• Requer cavidade peritoneal intacta</li> <li>• Impacto no movimento diafragmático (potencial para problemas respiratórios)</li> </ul>

BH- Balanço hídrico; DP - Diálise peritoneal; HDI- Hemodiálise Intermitente; LRA- Lesão renal aguda; SLED - *Slow Low-Efficiency Dialysis*; TSFR - Terapia de substituição da função renal.

#### 4.1.4.3. Suspensão da TSFR

Na decisão acerca da suspensão da TSFR em pacientes com LRA deve ser considerada se o restabelecimento da função renal é adequado para dar resposta às necessidades do paciente, assim como deve ser tida em conta a melhoria do distúrbio que estimulou o início da TSFR e se a continuação da mesma é considerada uma futilidade terapêutica. É evidente que cada um desses eventos é influenciado pela indicação inicial da TSFR e está sujeito a variações individuais (8).

Dois ensaios clínicos randomizados identificaram que a duração média da TSFR se encontra entre os 12 e os 13 dias (97). Assim sendo, deve ser realizada uma avaliação diária da função renal e uma adequação contínua da TSFR, consistente com os objetivos do tratamento. Mais de 50% dos pacientes com LRA grave não recuperarão a função renal, apesar de terapia adequada e muitas vezes, o término do tratamento está relacionada com a suspensão de suporte de vida em pacientes com FMO, e em geral, estas decisões ocorrem em 10% de todos os pacientes em UCI e são responsáveis por cerca de 40% de todas as mortes (98).

A função renal deve ser avaliada através do DU, excreção urinária de creatinina, CrS e azoto ureico. Na TSFR contínua, a filtração contínua de soluto de 25 a 35 ml/min estabilizará os marcadores séricos após 48h, o que permite avaliações mais confiáveis da ClCr durante o tratamento (8). Recomenda-se uma entrega de volume de efluente entre os 20-25 ml/kg/h quando realizada a TSFR contínua em paciente crítico com LRA, contudo verifica-se que a dose prescrita nem sempre é atingida, devido a intercorrências durante a técnica, pelo que está indicada a prescrição de 25-35 ml/kg/h, no sentido de atingir o objetivo terapêutico, minimizando o impacto das interrupções na TSFR contínua (8).

Um pequeno estudo retrospectivo demonstrou que uma ClCr de 415 ml/min foi associado ao término bem sucedido da TSFR, definido como ausência da necessidade de reinício do tratamento nos 14 dias subsequentes (99). Noutro estudo, o DU foi considerado o preditor mais significativo do término da TSFR bem-sucedido. Contudo também se verificou que dos 529 pacientes em estudo, 313 foram removidos com sucesso do tratamento, enquanto 216 precisaram de reiniciar a TSFR nos 7 dias subsequentes à descontinuação (100).

O processo de interrupção da TSFR pode consistir na simples descontinuação da terapia ou pode incluir uma mudança na modalidade, frequência ou duração da TSFR, como por exemplo a mudança de TSFR contínua para HDI, ou diminuição da frequência de HDI, onde deve ser testada a capacidade de resposta renal. Contudo não existe nenhuma orientação específica em relação à gestão, transição e suspensão da TSFR (8).

O papel dos diuréticos já foi previamente discutido, contudo num estudo clínico randomizado foi avaliado o papel dos diuréticos na resolução da LRA em pacientes que foram submetidos a TSFR. Após o término da HVVC, alguns pacientes foram submetidos a terapêutica diurética com furosemida em infusão contínua (0,5 mg/kg/h), enquanto outros receberam uma infusão de placebo. Verificou-se que os pacientes tratados com furosemida tiveram um aumento significativo do DU e maior excreção de sódio em comparação com os doentes tratados

com placebo, contudo não houve benefício significativo na redução da necessidade de TSFR ou na promoção da recuperação da função renal na LRA (63).

## 5. Conclusão

A LRA é uma condição com elevada incidência e deve ser encarada como uma síndrome clínica com múltiplas etiologias e que resulta de múltiplos danos renais (2).

A relevância deste tema, reflete-se nas inúmeras alterações fisiológicas que ocorrem nos pacientes, com diminuição da qualidade de vida, aumento de custos em saúde, aumento do tempo de internamento e principalmente com o elevado risco de mortalidade associado.

A LRA é uma das complicações mais comuns e sérias dos doentes críticos (4), e por esse motivo é fundamental uma abordagem sistematizada que deve contemplar a colheita de uma história clínica cuidada, associada a um minucioso exame físico (8).

Fatores de risco como a idade avançada, doença renal prévia, sépsis, hipovolémia, uso de fármacos com potencial nefrotóxico, utilização de produtos de contraste, insuficiência cardíaca, acidose metabólica ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (14,28) são potenciadores do desenvolvimento de LRA em ambiente de UCI, pelo que devem ser objeto de uma análise cuidada por parte do clínico.

A avaliação do paciente deve ser individualizada, em função do risco e da situação clínica, uma vez que a identificação atempada de LRA, em estádios mais precoces, melhora o *outcome* a curto (25,33) e a longo prazo (11) e reduz o risco de complicações e mortalidade associada (27).

A etiologia multifatorial da LRA, o atraso no diagnóstico e a dificuldade em identificar pacientes com elevado risco de desenvolver LRA (4) levam ao subdiagnóstico e subtratamento em fases mais precoces da doença, conduzindo ao agravamento progressivo e por vezes inexorável mesmo que envidados esforços terapêuticos, que muitas vezes culmina em lesão renal terminal ou morte (5).

O tratamento da LRA depende em grande parte da etiologia subjacente, pelo que está dependente de uma abordagem diagnóstica específica. No entanto as recomendações gerais de monitorização e terapêutica são transversais a todas as formas de LRA, pelo que devem ser iniciadas medidas gerais o mais precocemente possível (8).

Medidas como a descontinuação de agentes nefrotóxicos, estabilização hemodinâmica, restauração adequada do volume que assegure a perfusão renal, monitorização de CrS e DU, considerar alternativas a exames complementares de diagnóstico com uso de contraste, evicção de hiperglicemia e instituição de TSFR em momento oportuno são estratégias determinantes na gestão da LRA em UCI (8).

Em contexto hospitalar, a maioria (55-60%) dos pacientes que desenvolve LRA tem origem pré-renal (9), que se encontra tipicamente relacionada com a resposta à hipoperfusão renal, sem que se verifique lesão estrutural renal (6). Situações como hipovolémia, diminuição do DC e alteração da relação entre a resistência vascular sistémica e renal são algumas das principais causas de LRA pré-renal (21), pelo que se torna fundamental, fazer uma gestão adequada com o intuito de minimizar o impacto destes sobre a função renal.

A monitorização apertada da administração de fluidos é primordial, pois se por um lado existe a necessidade da infusão destes para garantir o *output* cardíaco com o intuito de prevenir a isquémia renal, por outro lado deve ser evitada a sobrecarga hídrica que se encontra associada a resultados adversos para o paciente, relacionado com síndrome compartimental abdominal, associado à elevação da pressão intersticial e consequente edema renal, que pode cursar com LRA (4) e consequente aumento da mortalidade (42,43,46). Por este motivo é imperativo que sejam aplicados protocolos de ressuscitação com administração de fluídos de forma direcionada com o intuito de limitar a sobrecarga hídrica ao mesmo tempo que se trata a hipovolémia (45). Apesar da utilização corrente em UCI, a avaliação da PVC para monitorização de equilíbrio hídrico, deve ser utilizada de forma parcimoniosa, pois foi identificada como medida ineficaz na previsão da resposta à fluidoterapia. Medidas dinâmicas como a monitorização do volume sistólico ou DC demonstraram ser importantes na avaliação de resposta a fluídos (53-55) contudo pode não haver tradução destes valores na microcirculação renal (47).

Outro aspeto fundamental, que permite a estabilização da tensão arterial contrariando os efeitos deletérios da hipoperfusão renal é a gestão dos vasopressores (8). Estes são comumente utilizados em UCI e embora o seu uso tenha sido considerado potencialmente deletério para um rim isquémico, evidências disponíveis defendem o uso moderado de vasopressores no choque associado à vasodilatação. Assim, a administração de noradrenalina demonstrou melhoria no fluxo sanguíneo renal e na TFG e restaurou o DU em paciente em choque séptico complicado com oligúria (4) aumentando a pressão de perfusão decorrente do aumento da pressão arterial sistémica (59).

Sabendo que uma das formas de apresentação da LRA é a oligúrica ou anúrica, importa esclarecer o papel dos diuréticos no tratamento da mesma. Apesar da utilização de furosemida aumentar a diurese, não se identificam vantagens na sua instituição, uma vez que não produzem efeitos benéficos em termos de duração, necessidade de diálise ou sobrevivência (64). Os principais efeitos deletérios do uso de furosemida, são a redução da pré-carga e do fluxo medular que aumenta significativamente o risco de LRA, mediante a duração do tratamento e da dose total administrada (66). No entanto, pacientes com sobrecarga hídrica apresentam maior risco de aumento da morbimortalidade, pelo que o uso de diuréticos proporciona melhoria no equilíbrio hídrico numa fase inicial da LRA, melhorando a evolução clínica do paciente (69-71). Quando os pacientes se apresentam com sobrecarga hídrica grave, não responsivos à terapêutica diurética, surge a indicação para o início da TSFR (2).

Nos pacientes com LRA em UCI, têm-se verificado a necessidade de TSFR em 13,5% dos casos (72), sendo que este procedimento se encontra associado a elevado risco de mortalidade (24), principalmente em pacientes com FMO (2). O principal objetivo da TSFR é compensar a perda abrupta da função renal e todos os efeitos decorrentes desta perda (73). A decisão de iniciar a TSFR baseia-se em características clínicas como a oligúria (24,77), sobrecarga de volume e desequilíbrios bioquímicos, como a azotémia, hipercaliémia, acidose metabólica grave (8), intoxicações por substâncias que possam ser dialisadas (7) e rabdomiólise (84). Embora a CrS seja um bom indicador da TFG e um dos parâmetros que permite estadiar a LRA

(10), valores aumentados de CrS podem estar relacionados com outros fatores como alterações de volume, sépsis, redução da massa muscular ou efeitos secundários de fármacos, pelo que não é um bom indicador para o momento de início da TSFR (7).

Internacionalmente recomenda-se a utilização de TSFR contínuas em pacientes com instabilidade hemodinâmica, de forma a que remoção ocorra lenta e progressivamente (4,8), permitindo um controlo mais efetivo da concentração de soluto e maior flexibilidade que permite a adaptação do tratamento às necessidades do paciente (8), PAM no final do tratamento significativamente maiores quando comparado com modalidades intermitentes e com menor necessidade de tratamento vasopressor (93). A modalidade SLED foi proposta como alternativa às formas contínuas de TSFR, não se tendo verificado diferenças no estado hemodinâmico dos pacientes (94), nem aumento da mortalidade (96), contudo existe menor experiência clínica (8).

A descontinuação da TSFR deve ser feita com base na avaliação diária da função renal (98), com base na monitorização do DU, excreção urinária de creatinina, CrS e azoto ureico (8). Após o término da TSFR, foi identificado que a infusão contínua de furosemida (0,5mg/kg/h), aumentou significativamente o DU, contudo não mostrou benefício significativo na redução da necessidade de TSFR ou na promoção da recuperação da função renal na LRA (63).

A problemática do paciente em UCI com LRA tem sido amplamente abordada, contudo os resultados apresentados pelos estudos ao longo dos anos, tem revelado a crescente necessidade de mais investigação no âmbito desta matéria. A especificidade do paciente com pluripatologia e múltiplas comorbilidades que o levam à UCI é revelador da dificuldade de identificação de critérios claros que guiem o tratamento médico.

Fundamentalmente, os pacientes com LRA necessitam de uma abordagem individualizada e devem ser equacionadas todas as determinantes desencadeadoras desta síndrome. A intervenção médica deve ser sistematizada, com o objetivo de eliminar as causas da LRA e estabilizar hemodinamicamente o paciente, à medida que se vão corrigindo celeremente as complicações da LRA que podem cursar com patologia crónica e possivelmente morte.

Após a realização desta revisão sistemática da literatura, evidencio a necessidade de se concretizarem estudos específicos acerca das características deste tipo de pacientes, não apenas através de uma análise descritiva simples, mas através da comparação de grupos de pacientes com características semelhantes, de forma a que se possam identificar fatores discriminadores onde se possa intervir atempadamente e de forma mais individualizada.



## 6. Referências Bibliográficas

1. Sousa ARR, Santana MC, Soares J da S. Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit: Prevention Strategies. *Brazilian J Surg Clin Res.* 2016;16(3):130-5.
2. Kes P, Basic Jukic N. Acute Kidney Injury In The Intensive Care Unit. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(10 (Supplement 1)):S8-12.
3. Korula S, Balakrishnan S, Sundar S, Paul V, Balagopal A. Acute kidney injury-incidence, prognostic factors, and outcome of patients in an Intensive Care Unit in a tertiary center: A prospective observational study. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(6):332-6.
4. Prowle JR. Acute kidney injury: An intensivist's perspective. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):13-21.
5. Perazella MA, Turner JM. Acute Kidney Injury. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. *Cecil Essentials of Medicine.* Ninth Edit. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 352-62.
6. Waikar SS, Bonventre J V. Acute Kidney Injury. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Joseph Loscalzo, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: Mc Graw-Hill Education; 2015. p. 1799-811.
7. Joannidis M. Indications for Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. In: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology.* Third Edit. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 838-41.
8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Off J Int Soc Nephrol.* 2012;2(1):1-138.
9. Gopaluni S, Lines S, Lewington AJP. Acute kidney injury in the critically ill patient. *Curr Anaesth Crit Care.* 2010;21(2):60-4.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):1-8.
11. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1292-8.
12. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of Acute Kidney Injury or Comprehensive Definition of Acute Kidney Syndromes? *Blood Purif.* 2013;36(2):65-8.
13. Hashemian SM, Jamaati H, Bidgoli BF, Farrokhi FR, Malekmohammad M, Roozdar S, et al. Outcome of Acute Kidney Injury in Critical Care Unit on AKI Network. *Tanaffos.* 2016;15(2):89-95.
14. Peres LAB, Wandeur V, Matsuo T. Predictors of acute kidney injury and mortality in an Intensive Care Unit. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):38-46.

15. Shah S, Lieberthal W, Mehta R, Molitoris B, Okusa M, Rabb H, et al. American Society of Nephrology Renal Research Report. Vol. 16, Journal of the American Society of Nephrology. 2005.
16. Lameire N, Biesen W Van, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;29:417-30.
17. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *Q J Med*. 2002;95:579-83.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):204-12.
19. Zaccaria M, Neri M, Garzotto F, Ronco C. Principles of Extracorporeal Circulation and Transport Phenomena. In: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. Third Edit. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 841-52.
20. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V., Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
21. Nunes T, Brunetta D, Leal C, Pisi P, Roriz-Filho J. Insuficiência renal aguda. *Med (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):272-82.
22. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol*. 2017;6(3):86-99.
23. Mawad H, Laurin L, Naud J, Leblond FA, Henley N, Vallée M, et al. Changes in Urinary and Serum Levels of Novel Biomarkers after Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. *Lib Acad*. 2016;11:91-4.
24. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2005;294(7):813-8.
25. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:1-10.
26. Ordem dos Médicos e Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. Transporte de Doentes Críticos - Recomendações. 2008;45.
27. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:1-9.
28. Ftouh S, Thomas M. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:1-6.
29. Pickering JW, Frampton CM, Walker RJ, Shaw GM, Endre ZH. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(3):1-12.

30. Molitoris BA. Measuring glomerular filtration rate in acute kidney injury: Yes, but not yet. *Crit Care*. 2012;16(5):1-2.
31. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *J Appl Lab Med*. 2017;2(3):386-99.
32. Peng Z-Y, Joyce E, Murugan R, Kellum JA. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. Third Edit. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 138-41.
33. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692-702.
34. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock: The CRISTAL Randomized Trial. *J Am Med Assoc*. 2013;310(17):1809-17.
35. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801-10.
36. Horwitz E, Shavit O, Shouval R, Hoffman A, Shapiro M, Moses AE. Evaluating real-life clinical and economical burden of amphotericin-B deoxycholate adverse reactions. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):611-7.
37. Noguchi S, Takahashi N, Ito M, Teshima K, Yamashita T, Michishita Y, et al. Safety and efficacy of low-dose liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy for patients with prolonged neutropenia. *Int J Clin Oncol*. 2012;983-7.
38. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):37-47.
39. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:1111-21.
40. Atchison DJ, Johnston MG. Atrial natriuretic peptide attenuates flow in an isolated lymph duct preparation. *Eur J Physiol*. 1996;431:618-24.
41. Herbert P, Wiedemann, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, Boisblanc B, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-75.
42. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. *Ann Surg*. 2003;238:641-8.
43. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76:422-7.

44. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27:956-61.
45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
46. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12(3):1-7.
47. Bouchard J, Granado RC-D, Mehta RL. Components of Fluid Balance and Monitoring. In: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology.* Third Edit. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 816-20.
48. Saugel B, Ringmaier S, Holzapfel K, Schuster T, Phillip V, Schmid RM, et al. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial. *J Crit Care.* 2011;26(4):402-10.
49. Tarvasmäki T, Haapio M, Mebazaa A, Sionis A, Silva-cardoso J, Tolppanen H, et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock : definitions , incidence , haemodynamic alterations , and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2017;1-10.
50. Marik P. E, Cavallazzi R. E. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta- Analysis and a Plea for Some Common Sense. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1774-81.
51. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
52. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study-A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37.
53. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2015;28:1-11.
54. Ansari BM, Zochios V, Falter F, Klein AA. Physiological controversies and methods used to determine fluid responsiveness: A qualitative systematic review. *Anaesthesia.* 2016;71(1):94-105.
55. Marik PE, Lemson J. Fluid responsiveness: An evolution of our understanding. *Br J Anaesth.* 2014;112(4):617-20.
56. Schneider AG, Baldwin I, Freitag E, Glassford N, Bellomo R. Estimation of fluid status changes in critically ill patients: Fluid balance chart or electronic bed weight? *J Crit Care.* 2012;27:745.e7-745.e12.

57. Samoni S, Vigo V, Ignacio L, Reséndiz B, Villa G, Rosa S De, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care*. 2016;20:1-8.
58. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-96.
59. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Sward K, Ricksten S-E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2010;37:60-7.
60. Glassford NJ, Bellomo R. Acute kidney injury: How can we facilitate recovery? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):562-8.
61. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol*. 2009;75:251-7.
62. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2002;288(20):2547-53.
63. Van Der Voort PHJ, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, De Ruiter J, Gerritsen RT, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(2):533-8.
64. Bernis C, Gaínza FJ. Diuréticos en el fracaso renal agudo. *Nefrología*. 2007;27:83-8.
65. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-43.
66. Levi TM, Rocha MS, Almeida DN, Martins RTC, Silva MGC, Santana NCP, et al. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. *Brazilian J Med Biol Res*. 2012;45(9):827-33.
67. Pickkers P, Dormans TPJ, Russel FGM, Hughes AD, Thien T, Schaper N, et al. Direct Vascular Effects of Furosemide in Humans. *Circulation*. 1997;96(6):1847-52.
68. Dobrowolski L, Sadowski J. Furosemide-induced renal medullary hypoperfusion in the rat: Role of tissue tonicity, prostaglandins and angiotensin II. *J Physiol*. 2005;567(2):613-20.
69. Mehta RL, Pascual MT, Soroko SH, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-21.
70. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:966-73.
71. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1695-705.

72. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Cely CM, Cruz DN, Gomersall CD, Honore PM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411-23.
73. Hanafusa N. Application of Continuous Renal Replacement Therapy: What Should We Consider Based on Existing Evidence? *Blood Purif.* 2015;40:312-9.
74. De Corte W, Vanholder R, Dhondt AW, De Waele JJ, Decruyenaere J, Danneels C, et al. Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3211-8.
75. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1669-77.
76. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey: The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33:1563-70.
77. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):80-6.
78. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(20):2190-9.
79. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122-33.
80. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: Can they predict mortality? *Crit Care Med.* 2003;31(8):2131-6.
81. Guo PYF, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: Recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial.* 2006;19(1):80-3.
82. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(1):100-6.
83. Lehner GF, Wiedermann CJ, Joannidis M. High-volume hemofiltration in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(5):595-609.
84. Fang S, Xu H, Zhu Y, Jiang H. Continuous Veno-Venous Hemofiltration for Massive Rhabdomyolysis After Malignant Hyperthermia: Report of 2 Cases. *Anesth Prog.* 2013;60(1):21-4.
85. Youssef GM, Hirsch DJ. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):509-11.

86. Wang Y, Chen Y, Mao L, Zhao G, Hong G, Li M, et al. Effects of hemoperfusion and continuous renal replacement therapy on patient survival following paraquat poisoning. *PLoS One*. 2017;12(7):1-13.
87. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs*. 2004;27(12):1030-3.
88. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Laird JR, Pinnow EE, Wu H, et al. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):54-7.
89. Kancha K, Lee J, Ahmed Z. Hemofiltration and the Prevention of Radiocontrast-Agent-Induced Nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;350(8):836-8.
90. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement Therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: A Systematic Review. *Am J Med*. 2012;125(1):66-78.e3.
91. Henderson LW, Besard A, Michaels A, Bluemle LWJ. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int*. 2004;8:10-8.
92. Clark WR, Villa G, Ronco C. Continuous Renal Replacement Therapy Machine Technology. In: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. Third Edit. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 853-60.
93. Rabindranath K, Adams J, MacLeod A, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults (Review). *Cochrane Libr*. 2007;(3):1-52.
94. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, et al. Efficacy and Cardiovascular Tolerability of Extended Dialysis in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):342-9.
95. Baldwin I, Bellomo R, Naka T, Koch B, Fealy N. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: Fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs*. 2007;30(12):1083-9.
96. Marshall MR, Creamer JM, Foster M, Ma TM, Mann SL, Fiaccadori E, et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2169-75.
97. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627-38.
98. Swartz R, Perry E, Daley J. The Frequency of Withdrawal from Acute Care Is Impacted by Severe Acute Renal Failure. *J Palliat Med*. 2004;7(5):676-82.
99. Shealy CB, Campbell RC, Hey JC, Tolwani AJ. 24-hr creatinine clearance as a guide for CRRT withdrawal: a retrospective study (abstract). *Blood Purif*. 2003;21:183-207.

100. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: A post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2576-82.