

## Fatores de risco e mortalidade dos pacientes com sepse, lesão renal aguda séptica e não séptica na UTI

Risk factors and mortality in patients with sepsis, septic and non septic acute kidney injury in ICU

### Autores

Kellen Hyde Elias Pinheiro<sup>1</sup>  
 Franciana Aguiar Azêdo<sup>1</sup>  
 Kelsy Catherina Nema Areco<sup>1</sup>  
 Sandra Maria Rodrigues Laranja<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Nefrologia, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup> Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Francisco Morato de Oliveira, São Paulo, SP, Brazil.

Data de submissão 19/11/2018.

Data de aprovação 25/06/2019.

\*Artigo baseado na tese de mestrado intitulada "Morbimortalidade dos pacientes com Lesão Renal Séptica internados na Unidade de Terapia Intensiva, apresentado em 2015, na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina/ Departamento de Nefrologia.

### Correspondência para

Kellen Hyde Elias Pinheiro.  
 E-mail kellen.hep@hotmail.com

DOI 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0240

### RESUMO

A Lesão Renal Aguda (LRA), cuja etiologia mais frequente é sepse, tem incidência de 5-6% na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Objetivo:** Avaliar pacientes que permaneceram mais de 48 horas na UTI e desenvolveram LRA ou Doença Renal Crônica agudizada (DRCag) e/ou sepse; identificar fatores associados e causas que possam afetar a evolução desses pacientes. **Método:** Estudo prospectivo, observacional, coorte e quantitativo dos pacientes em UTI entre maio a dezembro de 2013 com sepse e LRA. Excluídos pacientes < 48 horas e/ou dialíticos prévios. **Resultados:** Dos 1156 pacientes admitidos, 302 foram incluídos e divididos em grupos: sem sepse e sem LRA (SSSLRA), apenas sepse (S), LRA séptica (LRAs), LRA não séptica (LRAns), DRCag séptica (DRCags), DRCag não séptica (DRCagns). Foi verificado que 94% apresentaram algum grau de lesão renal; Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 3 foi predominante nos grupos sépticos ( $p = 0.018$ ); o nefrologista foi chamado apenas em 23% dos pacientes não sépticos vs. 54% dos sépticos ( $p < 0.001$ ); houve necessidade de diálise em 8% dos não sépticos vs. 37% dos sépticos ( $p < 0.001$ ); necessidade de Ventilação Mecânica (VM) em 61% da LRAns versus 90% na LRAs ( $p < 0.001$ ). A mortalidade foi 38% e 39% na LRAs e DRCags vs. 16% e 0% na LRAns e DRCagns, respectivamente ( $p < 0.001$ ). **Conclusão:** LRAs e DRCags têm pior prognóstico que a não séptica. O nefrologista ainda não é solicitado em grande parte dos casos com influência direta na mortalidade ( $p < 0.001$ ), o débito urinário é consideravelmente prejudicado; o tempo de permanência na UTI, necessidade de VM e mortalidade são maiores quando há associação da sepse e LRA.

**Palavras-chave:** Lesão Renal Aguda; Insuficiência Renal Crônica; Sepse; Nefrologia; Balanço Hídrico; Mortalidade.

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) has an incidence rate of 5–6% among intensive care unit (ICU) patients and sepsis is the most frequent etiology. **Aims:** To assess patients in the ICU that developed AKI, AKI on chronic kidney disease (CKD), and/or sepsis, and identify the risk factors and outcomes of these diseases. **Methods:** A prospective observational cohort quantitative study that included patients who stayed in the ICU > 48 hours and had not been on dialysis previously was carried out. **Results:** 302 patients were included and divided into: no sepsis and no AKI (nsnAKI), sepsis alone (S), septic AKI (sAKI), non-septic AKI (nsAKI), septic AKI on CKD (sAKI/CKD), and non-septic AKI on CKD (nsAKI/CKD). It was observed that 94% of the patients developed some degree of AKI. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) stage 3 was predominant in the septic groups ( $p = 0.018$ ). Nephrologist follow-up in the non-septic patients was only 23% vs. 54% in the septic groups ( $p < 0.001$ ). Dialysis was performed in 8% of the non-septic and 37% of the septic groups ( $p < 0.001$ ). Mechanical ventilation (MV) requirement was higher in the septic groups ( $p < 0.001$ ). Mortality was 38 and 39% in the sAKI and sAKI/CKD groups vs 16% and 0% in the nsAKI and nsAKI/CKD groups, respectively ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Patients with sAKI and sAKI/CKD had worse prognosis than those with nsAKI and nsAKI/CKD. The nephrologist was not contacted in a large number of AKI cases, except for KDIGO stage 3, which directly influenced mortality rates. The urine output was considerably impaired, ICU stay was longer, use of MV and mortality were higher when kidney injury was combined with sepsis.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Renal Insufficiency, Chronic; Sepsis; Nephrology; Water Balance; Mortality.



## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como redução súbita da função renal, aumento da creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) e/ou diminuição do débito urinário (DU); é uma complicação frequente em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>1,2</sup>

Existe também uma forte associação entre a doença renal crônica (DRC) prévia e a incidência de LRA durante a internação hospitalar; alguns autores descrevem a DRC prévia como principal fator de risco para o desenvolvimento de LRA no hospital.<sup>3</sup>

A sepse é definida pela presença de infecção associada à falência de órgãos e tem sido a etiologia mais importante de LRA na UTI; essa incidência pode variar de 11 a 70%.<sup>1,4,5</sup>

As opções terapêuticas ainda são limitadas a intervenções de suporte associadas à antibioticoterapia e manutenção da estabilidade hemodinâmica. A medida mais importante é a prevenção da LRA.<sup>6</sup>

A mortalidade na LRA é extremamente alta, podendo afetar 40 - 80% dos pacientes, a associação entre sepse e LRA tem alta mortalidade, independentemente do diagnóstico primário de sepse ou LRA, e aumenta significativamente se houver necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).<sup>1,4,7-11</sup>

A LRA associada à sepse, também conhecida como LRA séptica, tem se mostrado uma importante causa de mortalidade em UTI. Conforme demonstrado em estudos, essa associação provoca aumento do tempo de internação e custo do tratamento, bem como piora o prognóstico e eleva as chances de desenvolver DRC.<sup>1,4,5,12</sup>

As informações sobre LRA séptica ainda são limitadas, e se faz importante identificar o perfil de cada hospital e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesão renal séptica. O objetivo desta pesquisa foi avaliar pacientes que permaneceram mais de 48 horas na UTI e desenvolveram LRA ou Doença Renal Crônica agudizada (DRCag) e/ou sepse, bem como identificar fatores de risco e causas que possam afetar a evolução desses pacientes.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo prospectivo, coorte, observacional, quantitativo, em que foram avaliados todos os pacientes que permaneceram por mais de 48 horas, no período de maio a dezembro de 2013, na UTI do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/SP), um hospital geral terciário e de ensino, e que desenvolveram LRA ou DRCag e/ou sepse. Para identificar os possíveis fatores de risco e causas que possam afetar a evolução desses pacientes.

Foram excluídos pacientes com: permanência menor de 48 horas na UTI e história de DRC dialítica. Um total de 1156 pacientes foi internado na UTI durante esse período e, destes, 302 preencheram os critérios de inclusão para o estudo.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HSPE/SP. O consentimento informado assinado foi dispensado devido à natureza observacional do estudo.

A população consistiu de pacientes que permaneceram mais de 48 horas na UTI e foram classificados com diagnóstico de LRA com e sem sepse, DRCag com e sem sepse; enquanto os demais pacientes foram classificados com diagnóstico somente de sepse ou sem sepse e sem LRA.

A sepse foi definida de acordo com as Diretrizes Internacionais para o tratamento de Sepse 2012.<sup>10</sup>

A LRA foi definida de acordo com os critérios de lesão renal aguda do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO):

- Aumento de Cr<sub>s</sub>  $\geq$  0,3 mg/dL em 48 horas ou;
- Aumento de 1,5x em relação à Cr<sub>s</sub> de base presumida dos últimos 7 dias ou;
- DU menor que 0,5 mL/kg/h em 6 horas.

Pode ser classificada em 3 estágios, sendo:

Estágio 1: aumento da Cr<sub>s</sub> de base em 1,5 - 1,9 vezes ou  $\geq$  0.3 mg/dL ou DU  $<$  0.5 mL/kg/h em 6 - 12 horas.

Estágio 2: aumento da Cr<sub>s</sub> de base em 2 - 2,9 vezes ou DU  $<$  0.5 mL/kg/h por tempo  $\geq$  12 hours.

Estágio 3: aumento da Cr<sub>s</sub> de base em 3 vezes ou DU  $<$  0.3 mL/kg/h por tempo  $\geq$  24 horas ou anúria em  $\geq$  12 horas ou Cr<sub>s</sub>  $\geq$  4.0 mg/dL ou início de terapia renal de substituição.<sup>11</sup>

O valor de referência da Cr<sub>s</sub> utilizado para realizar o diagnóstico de LRA foi o primeiro valor obtido durante a permanência na UTI ou o valor da Cr<sub>s</sub> prévia registrada em prontuário antes da admissão hospitalar.

Foram classificados como DRC os pacientes com alteração pré-existente de função renal e taxa de filtração glomerular  $<$  60 mL/min.<sup>13</sup>

DRCag foi definida como piora da função renal nos pacientes com DRC classificados pelo KDIGO<sup>13</sup>.

Nos pacientes com permanência maior de 48 horas na UTI, foram realizadas avaliações diárias, para garantir que atendessem aos critérios para os seguintes desfechos: diagnóstico de lesão renal e sepse.

Os pacientes foram classificados em seis grupos:

1. SSSLRA: Sem sepse e sem LRA.
2. S: Sepse não associada à lesão renal.
3. LRAs: LRA associada à sepse.
4. LRAns: LRA não associada à sepse.
5. DRCags: DRC agudizada associada à sepse.

#### 6. DRCagns: DRC agudizada não associada à sepse.

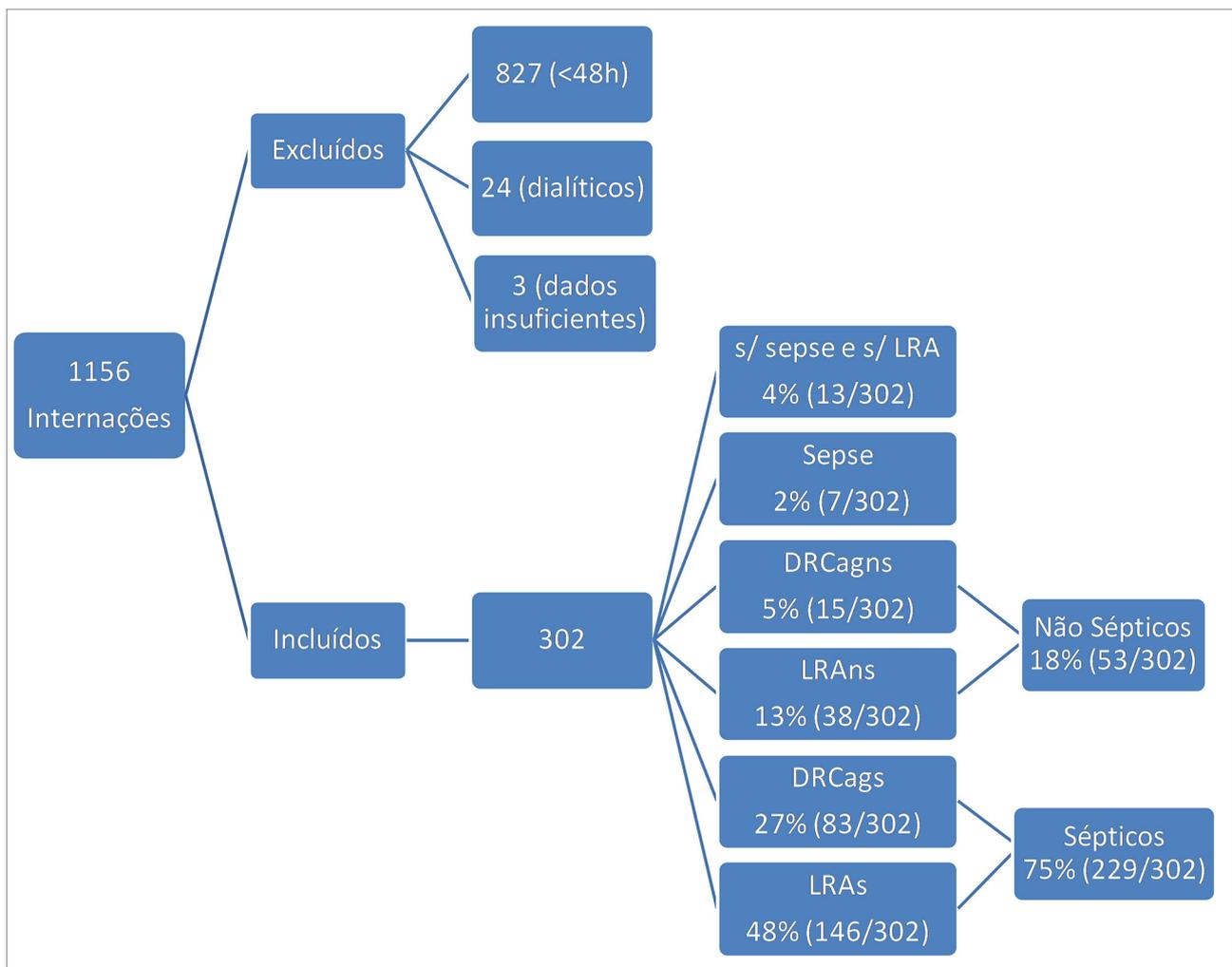
Em algumas análises estatísticas, LRAns e DRCagns foram agrupados no grupo Não Séptico, enquanto LRAs e DRCagns fundiram-se no grupo séptico (Figura 1).

A coleta de dados se deu por meio do registro do histórico e evolução diária da UTI de cada paciente. As variáveis coletadas de uma única vez foram: idade, sexo, raça, peso, antecedentes pessoais, tipo de internação e tempo de internação. Foram coletados e avaliados diariamente: variações mínima e máxima dos sinais vitais, resultados de exames laboratoriais, uso de ventilação mecânica (VM), débito urinário em 6, 12 e 24 horas, quantidade de líquido administrada em 24 horas, balanço hídrico (BH) em 24 horas, acompanhamento pelo nefrologista, necessidade e tipo de diálise, drogas e antibióticos utilizados. A mortalidade foi definida como morte que ocorreu no período de internação na UTI.

Para toda a amostra e para cada um dos 6 grupos de interesse mencionados anteriormente, foi realizada análise descritiva, de modo que as variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas (N) e relativas (%); e as variáveis numéricas foram descritas por medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de variabilidade (intervalo interquartil). Foi realizada análise bivariada para comparar os grupos.

Após a análise descritiva, foram realizados testes de associação para comparar os grupos quanto às variáveis numéricas. Foi utilizado teste t para as variáveis com distribuição normal e os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. Para comparação de frequências, foi utilizado o teste qui-quadrado e o teste de Fisher. Foram consideradas associações ou diferença significativas aquelas com  $p < 0,05$ . Foi utilizado o programa SPSS 13.0 para análise estatística.

**Figura 1.** Organograma da Amostra.



Foi realizado teste qui-quadrado com associação linear entre as variáveis sepse e classificação KDIGO.

Foram realizados dois testes de análise multivariada, um considerando o desenvolvimento de LRAs como evento final e outro em que o óbito foi o evento final. Foram utilizados como variáveis explicativas ou fatores associados: idade, sexo, tipo de internação, permanência na UTI, BH de 24 horas, acompanhamento pelo nefrologista e VM.

## RESULTADOS

Noventa e quatro por cento dos pacientes internados nesse período desenvolveram algum grau de lesão renal (LRA ou DRCag) e 77% foram diagnosticados com sepse (grupos S, LRAs e DRCag). A sepse esteve predominantemente associada à lesão renal: 48% LRAs e 27% DRCags; apenas 2% desenvolveram sepse sem LRA (Figura 1).

Dos 302 pacientes incluídos no estudo, 54% eram homens e 89% eram brancos, com idade mediana de 71 anos; 88% das internações foram realizadas em caráter de urgência ou emergência e o tempo de internação na UTI em mediana foi de 6 dias (Tabela 1). Os pacientes com LRAs (69 anos) eram mais jovens que os DRCags (76 anos) ( $p < 0,001$ ).

**TABELA 1** DADOS DEMOGRÁFICOS DA CASUÍSTICA TOTAL

	n = 302
Masculino (%n)	54 (162)
Branco (%n)	89 (270)
Idade (anos IQR)*	71 (62 - 79)
Internação de Urg./Emerg. (%n)	88 (265)
Tempo internação pré UTI (dias IQR)*	5 (1 - 18)
Tempo internação na UTI (dias IQR)*	6 (4 - 11)
Tempo internação total (dias IQR)*	16 (8 - 27)
SAPS II (IQR)*	40 (32 - 50)

\* Valores em mediana

O grupo DRCags apresentou os menores valores de diurese em 24 horas; o valor de diurese ajustado ao peso foi de 0,58 mL/kg/h ( $p = 0,013$ ), seguido pelos grupos DRCags 0,83 mL/kg/h, LRAs 0,98 mL/kg/h e LRAns 0,96 mL/kg/h. Os grupos que tiveram maior débito urinário em 24 horas foram SSSLRA 1,70 mL/kg/h e S 1,81 mL/kg/h ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

A redução da função renal foi relacionada aos valores mais elevados de BH de 24 horas, com acúmulo progressivamente maior nos grupos S, LRAns, LRAs, DRCags e DRCagns, com média de 477 mL em 24

horas no grupo S e 1162 mL em 24 horas no grupo DRCagns ( $p = 0,020$ ) (Tabela 2).

Os valores de Crs não mostraram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

As internações em caráter de urgência/emergência foram significativamente maiores no grupo Sépticos (92%) quando comparadas às do grupo Não Sépticos (77%) ( $p = 0,002$ ) (Tabela 3); adicionalmente, o tempo de permanência na UTI e permanência hospitalar total foram significativamente maiores no grupo Séptico, chegando a dobrar em relação às do grupo Não Séptico ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3). Não houve diferença no tempo de permanência na UTI entre os grupos LRAs e DRCags ou entre LRAns e DRCagns, mostrando que o aumento da permanência na UTI esteve associado à lesão renal séptica (Tabela 3).

Pacientes com LRAs e DRCags necessitaram significativamente mais de VM, comparado com o grupo de pacientes sépticos sem lesão renal (S), respectivamente 90%, 88% e 57% ( $p < 0,001$ ). O tempo de VM também foi maior nos grupos sépticos, sendo pelo menos 3 vezes maior em comparação com o dos demais grupos ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

A comparação do escore de gravidade: Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) entre os pacientes com LRAs (42) e LRAns (35) apresentou diferença significativa ( $p < 0,001$ ), porém entre os grupos DRCags (44) e DRCagns (45) não houve diferença significativa ( $p = 0,325$ ) (Tabela 2). A mortalidade foi maior nos grupos LRAs (38%) e DRCags (39%), indicando que a combinação de lesão renal e sepse provoca aumento da mortalidade na UTI. Vale ressaltar que não houve óbitos de pacientes do grupo DRCagns (Tabelas 2 e 3).

Os pacientes com LRA foram significativamente menos acompanhados pelo nefrologista do que os pacientes com DRCag (42% no grupo LRAs *vs.* 75% no grupo DRCags ( $p = 0,009$ )) (Tabela 3).

O grupo séptico também necessitou de mais TRS, especialmente em pacientes com DRCags (45%). Esse grupo também apresentou maior mortalidade ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

A maioria dos pacientes acompanhados pelo nefrologista foram aqueles com diagnóstico de KDIGO 3 nos grupos Séptico e Não Séptico (80% e 38%, respectivamente) ( $p < 0,001$ ). Pacientes sépticos em KDIGO 1 tiveram apenas 8% de acompanhamento nefrológico *versus* 80% daqueles classificados em KDIGO 3. A necessidade de TSR e mortalidade foram significativamente maiores em pacientes com KDIGO 3 sépticos (65% e 59%, respectivamente) ( $p < 0,001$ ) (Figura 2).

**TABELA 2** DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS DIFERENTES GRUPOS

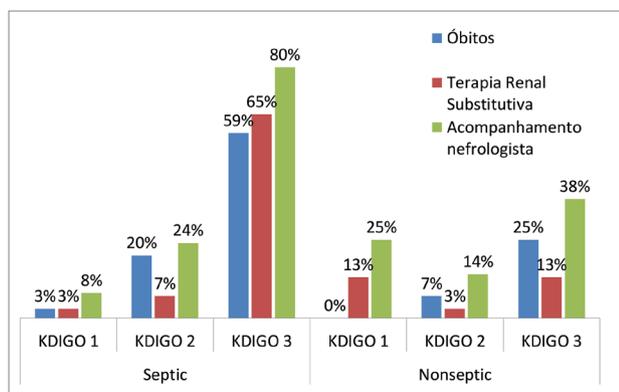
	LRAns	LRAs	LRAns vs. LRAs	DRCagns	DRCags	DRCns vs. DRCs	SSSLRA	S	Todos os grupos
	N = 38	N = 146	Valor de p	N = 15	N = 83	Valor de p	N = 13	N = 7	Valor de p
Masculino (% n)	42 % (16)	49 % (71)	0,473	73 % (11)	63% (52)	0,314	77% (10)	N = 7	0,022
Branco (% n)	89 % (34)	93 % (136)	0,446	93 % (14)	82% (68)	0,247	92% (12)	29% (2)	-
Idade (anos IQR)*	73 (65 - 79)	69 (59 - 78)	0,243	77 (63 - 82)	76 (68 - 83)	0,657	64 (59 - 69)	70 (55-85)	0,001
Interação de Urg./Emerg. (% n)	74 % (28)	92 % (134)	0,002	87 % (13)	93% (77)	0,354	54% (7)	100% (7)	-
Tempo internação pré UTI (dias IQR)*	3 (1 - 13)	6 (1 - 20)	0,085	2 (1 - 6)	8 (2 - 21)	0,038	2 (1 - 23)	11 (0 - 22)	0,163
Tempo internação na UTI (dias IQR)*	4 (3 - 6)	8 (5 - 12)	p < 0,001	4 (3 - 5)	8 (4 - 13)	p < 0,001	3 (3 - 4)	4 (3 - 8)	p < 0,001
Tempo internação total (dias IQR)*	8 (5 - 17)	17 (10 - 31)	0,001	7 (4 - 11)	18 (11 - 31)	p < 0,001	5 (5 - 26)	14 (4 - 27)	p < 0,001
Débito Urinário em 24h (ml IQR)*	1778 (1192 - 2488)	1602 (919 - 2281)	0,168	1329 (660 - 1475)	1338 (540 - 2017)	0,130	1750 (895 - 3191)	2583 (1675 - 3125)	0,013
Débito Urinário em 12h (ml IQR)*	669 (526 - 1017)	620 (336 - 800)	0,909	358 (225 - 625)	472 (200 - 738)	0,503	867 (481 - 1131)	950 (733 - 1163)	0,001
Débito Urinário em 6h (ml IQR)*	236 (161 - 324)	213 (100 - 313)	0,102	103 (90 - 269)	172 (67 - 293)	0,518	242 (126 - 517)	367 (350 - 413)	0,014
Balanço Hídrico 24h (ml IQR)*	561 (129 - 1135)	840 (298 - 1459)	0,950	1162 (463 - 1912)	990 (489 - 1609)	0,724	681 (-641 - 1221)	477 (-622 - 744)	0,020
Balanço Hídrico em 24h/Kg (ml IQR)*	7,5 (2,8 - 13,8)	12 (3,8 - 20)	0,062	16 (5 - 29)	13 (6 - 21)	0,203	9 (-10,5 - 24,5)	7 (-9 - 10)	0,057
Diurese em 6h (ml/kg/h IQR)*	0,56(0,35-0,77)	0,52 (0,24 - 0,73)	0,367	0,48 (0,27 - 0,69)	0,31 (0,10 - 0,54)	0,058	0,98 (0,76 - 1,46)	0,97 (0,95 - 1,19)	p < 0,001
Diurese em 12h (ml/kg/h IQR)*	0,74 (0,47 - 0,93)	0,72 (0,35 - 1,01)	0,367	0,67 (0,51 - 0,88)	0,46 (0,16 - 0,71)	0,012	1,37 (1,05 - 1,89)	1,32 (1,25 - 1,64)	p < 0,001
Diurese em 24h (ml/kg/h IQR)*	0,96 (0,65 - 1,27)	0,98 (0,52 - 1,29)	0,571	0,83 (0,70 - 1,10)	0,58 (0,25 - 0,96)	0,013	1,70 (1,29 - 2,45)	1,81 (1,66 - 1,99)	p < 0,001
Creatinina Sérica (mg/dL IQR)*	1,3 (0,9 - 2,3)	1,4 (0,9 - 2,2)	0,695	1,4 (0,8 - 2,4)	1,5 (1 - 2,3)	0,414	0,9 (0,7 - 1,1)	1 (0,5 - 2,1)	0,560
Uréia (mg/dL IQR)*	81 (53 - 109)	86 (54 - 123)	0,435	100 (76 - 130)	84 (54 - 125)	0,584	99 (40 - 117)	76 (26 - 85)	0,615
Ventilação Mecânica (% n)	61% (23)	90% (131)	p < 0,001	67% (10)	88% (73)	0,051	62% (8)	57% (4)	p < 0,001
Dias de Ventilação Mecânica IQR *	1 (0 - 4)	6 (3 - 11)	p < 0,001	1 (0 - 3)	7 (3 - 13)	0,001	1 (0 - 2)	2 (0 - 4)	p < 0,001
PEEP IQR *	7 (6 - 7)	7 (5 - 8)	0,76547575	7 (6 - 8)	7 (5 - 8)	0,968	7 (5 - 8)	6 (6 - 9)	0,932
SAPS II IQR *	35 (28 - 39)	42 (32 - 51)	p < 0,001	45 (39 - 49)	44 (37 - 51)	0,325	30 (26 - 34)	40 (27 - 61)	p < 0,001
Óbito % n *	16 % (6)	38 % (56)	0,00875137	0	39% (32)	0,001	0	0	-

\* Valores expressos em mediana

**TABELA 3** COMPARAÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA VS. DOENÇA RENAL CRÔNICA E SÉPTICOS VS. NÃO SÉPTICOS

	LRANs	DRCagns	LRANs vs. DRCagns	LRAs	DRCagns	LRAs vs. DRCagns	Não Séptico	Séptico	Não Séptico vs. Séptico
	N = 38	N = 15	Valor de p	N = 146	N = 83	Valor de p	N = 53	N = 229	Valor de p
Masculino (% n)	42 % (16)	73 % (11)	0,041	49 % (71)	63 % (52)	0,041	51 % (27)	54 % (123)	0,716
Branco (% n)	89 % (34)	93 % (14)	0,561	93 % (136)	82 % (68)	0,009	91 % (48)	89 % (204)	0,752
Idade (anos IQR)*	73 (65 - 79)	77 (63 - 82)	0,210	69 (59 - 78)	76 (68 - 83)	p < 0,001	74 (65 - 81)	72 (62 - 79)	0,367
Interação de Urg./Emerg. (% n)	74 % (28)	87 % (13)	0,309	92 % (134)	93 % (77)	0,789	77 % (41)	92 % (211)	0,002
Tempo internação pré UTI (dias IQR)*	3 (1 - 13)	2 (1 - 6)	0,690	6 (1 - 20)	8 (2 - 21)	0,494	2 (1 - 11)	7 (1 - 20)	0,009
Tempo internação na UTI (dias IQR)*	4 (3 - 6)	4 (3 - 5)	0,523	8 (5 - 12)	8 (4 - 13)	0,897	4 (3 - 5)	8 (4 - 12)	p < 0,001
Tempo internação total (dias IQR)*	8 (5 - 17)	7 (4 - 11)	0,368	17 (10 - 31)	18 (11 - 31)	0,386	8 (5 - 15)	18 (10 - 31)	p < 0,001
Alteração da Cr (↑) (% n)	5 % (2)	7 % (1)	0,640	6 % (9)	1 % (1)	0,077	6 % (3)	4 % (10)	0,686
Alteração do déb. urinário (↓) (% n)	47 % (18)	20 % (3)	0,067	23 % (34)	13 % (11)	0,066	40 % (21)	20 % (45)	0,002
Alteração dos dois parâmetros (% n)	47 % (18)	73 % (11)	0,087	71 % (103)	86 % (71)	0,011	55 % (29)	76 % (174)	0,002
KDIGO 1 (% n)	16 % (6)	13 % (2)	0,822	15 % (22)	12 % (10)	0,526	15 % (8)	14 % (32)	0,833
KDIGO 2 (% n)	61 % (23)	40 % (6)	0,176	36 % (52)	28 % (23)	0,220	55 % (29)	33 % (75)	0,003
KDIGO 3 (% n)	24 % (9)	47 % (7)	0,101	49 % (72)	60 % (50)	0,111	30 % (16)	53 % (122)	0,002
Acompanhamento Nefrologista (% n)	13 % (5)	47 % (7)	0,009	4 2 % (62)	75 % (62)	p < 0,001	23 % (12)	54 % (124)	p < 0,001
Díálise (% n)	0	27 % (4)	0,005	32 % (47)	45 % (37)	0,062	8 % (4)	37 % (84)	p < 0,001
SAPS II IQR *	35 (28 - 39)	45 (39 - 49)	0,002	42 (32 - 51)	44 (37 - 51)	0,275	37 (29 - 43)	43 (34 - 51)	p < 0,001
Óbito (% n)	16 % (6)	0	0,120	38 % (56)	39 % (32)	0,976	11 % (6)	38 % (88)	p < 0,001

\* Valores expressos em mediana

**Figura 2.** Acompanhamento do nefrologista.**TABELA 4** TESTE QUI-QUADRADO DE KDIGO E SEPSE

	KDIGO vs. Sepse			Total
	Sepse		Total	
	Não	Sim		
KDIGO	1	8	32	40
	2	29	75	104
	3	16	122	138
Total	53	229	282	

Qui-quadrado de Pearson  $p = 0,006$ Tendência Linear  $p = 0,026$ **TABELA 5** ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES ASSOCIADOS A LRAS E ÓBITO

Variáveis associados a LRAs	$p$	OR (I.C. 95%)
Acompanhamento do Nefrologista	0,003	
Não		3,112 (1,462 - 6,622)
Sim		1,000
Ventilação Mecânica	0,027	
Sim		2,417 (1,107 - 5,277)
Não		1,000
Tempo na UTI	$p < 0,001$	1,336 (1,155 - 1,545)
Tipo de internação	0,061	
Urgência ou Emergência		2,377 (0,961 - 5,881)
Eletiva		1,000
Constant	$p < 0,001$	0,118
Variáveis associadas ao óbito	$p$	OR (I.C. 95%)
Acompanhamento do Nefrologista	$p < 0,001$	
Não		5,361 (3,013 - 9,539)
Sim		1,000
Ventilação Mecânica	0,006	
Sim		4,800 (1,580 - 14,588)
Não		1,000
Tempo na UTI	0,045	1,000 (1,000 - 1,001)
Balanco Hídrico em 24h	0,073	1,039 (0,996 - 1,083)
Constant	$p < 0,001$	0,024

Na análise do teste qui-quadrado com associação linear entre as variáveis sepse e classificação KDIGO, foi encontrada uma tendência linear entre a gravidade da LRA e a incidência de sepse, mostrando maior acometimento de KDIGO 3 nos pacientes sépticos (Tabela 4).

Na análise multivariada, foram considerados fatores fortemente associados ao desenvolvimento de LRAs: tipo de internação, permanência na UTI, VM e acompanhamento do nefrologista (Tabela 5).

O tempo de internação na UTI da LRAs e DRcags foi o dobro dos demais pacientes. Cada dia de permanência na UTI aumentou em 33% a chance de desenvolver LRAs ( $p < 0,001$ ) (Tabela 5).

A necessidade de VM também elevou a probabilidade de desenvolver LRAs ( $p = 0,027$ ) e a ausência do atendimento pelo nefrologista aumentou em 211% essa chance ( $p = 0,003$ ) (Tabela 5).

Na análise multivariada, tendo como evento final o óbito, os fatores associados significantes foram: ausência do acompanhamento pelo nefrologista, VM, BH em 24 horas e tempo de internação na UTI (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

A LRA tem etiologia multifatorial e é comum no ambiente de UTI. Deve ser precocemente identificada e prontamente tratada de acordo com a modalidade terapêutica mais adequada, bem como modificados os fatores agravantes tão logo que possível. Estudos consideram que mesmo graus mais leves de LRA contribuem para o desenvolvimento de DRC e aumento da mortalidade.<sup>2-9,11</sup>

Neste estudo prospectivo, 94% dos pacientes admitidos na UTI, que permaneceram um período maior que 48 horas e não apresentavam DRC dialítica prévia, desenvolveram algum grau de lesão renal, sendo que 75% apresentaram lesão renal associada à sepse. Incidência maior que a encontrada na literatura em estudos recentes, Hoste (2015) demonstra uma incidência de 54% nos 1º e 2º dias de UTI; em nosso trabalho, foram avaliados pacientes com permanência maior de 48 horas na UTI e com maior incidência de LRA, sugerindo que o maior tempo de permanência na UTI pode expor os pacientes a maior risco de LRA.<sup>1,4,5,8</sup>

Pacientes com DRCag eram mais idosos, comparando a casuística total 77 e 71 anos, respectivamente (Tabela 1), enquanto que no grupo LRAs a mediana de idade foi de 69 anos (Tabela 2). Semelhante ao estudo BEST Kidney, a idade não foi um fator associado à mortalidade.<sup>1</sup>

Em todos os grupos avaliados, as internações de urgência e emergência prevaleceram, sendo 74% na LRAns, 92% na LRAs, 87% na DRCagns, 93% na DRCags. Bagshaw et al. (2008) mostraram resultados semelhantes.<sup>8</sup>

O tempo de internação na UTI e o tempo total de internação hospitalar foi significativamente maior quando a lesão renal foi associada à sepse, chegando a dobrar em comparação à lesão renal não séptica, demonstrando que a lesão renal séptica aumenta o tempo de permanência na UTI.<sup>7,14</sup>

Houve elevada incidência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus (DM), insuficiência cardíaca congestiva, neoplasias e doenças cardiovasculares, particularmente no grupo com DRC, comparados aos demais grupos. Em especial, o DM apresentou elevada incidência, o que pode ser explicado pela idade mais avançada desses pacientes. Chama atenção a frequência de neoplasias em todos os grupos estudados, sendo a quarta comorbidade mais frequente, com exceção do grupo DRCags (Anexo 1).

Neste estudo, os grupos DRCagns e DRCags apresentaram menor DU em 24 comparados aos grupos LRAns e LRAs, e conseqüentemente os grupos com DRC apresentaram maior BH, alcançando um balanço positivo de +1162 mL no grupo DRCagns *versus* +561mL no grupo LRAns. Apesar de essa diferença não apresentar significação estatística, estudos têm mostrado que o BH positivo é um fator de risco independente para mortalidade, podendo piorar o estado crítico dos pacientes e subestimar o diagnóstico devido à diluição da Crs.<sup>2,15</sup>

O BH em 24 horas ajustado ao peso do paciente foi de 7,5 mL/kg na LRAns, enquanto na LRAs foi de 12 mL/kg (Tabela 2). Essa diferença, embora não tenha sido significativa, é importante na prática clínica e em estudos maiores pode se mostrar significativamente pior nos pacientes com LRAs.<sup>15</sup>

Tem sido difícil provar se a sobrecarga hídrica é apenas um marcador de agravo da LRAs ou o causador do aumento de mortalidade.<sup>15</sup> Estudos têm mostrado que a ressuscitação volêmica, fora da janela terapêutica, é inútil, podendo inclusive ser prejudicial.<sup>16,17</sup>

Com exceção do grupo LRAns, houve predominância do estágio KDIGO 3 nos demais grupos estudados.

O nefrologista foi chamado com maior frequência para o acompanhamento dos pacientes sépticos (LRAs 42% e DRCags 75%), porém esse índice ainda é baixo se considerarmos que a classificação diagnóstica da LRA é familiar aos intensivistas desse hospital. Sabendo que a alteração da Crs não é o melhor marcador diagnóstico para LRA, podemos considerar que KDIGO 1 é o momento ideal para o chamado do nefrologista. Porém, nesta casuística, verificamos que isso aconteceu tardiamente, quando o paciente já se encontrava no estágio 3 do KDIGO e em menos da metade dos pacientes, com exceção do grupo DRCags (LRAns 13%, LRAs 42%, DRCagns 27% e DRCags 75%), e embora o acompanhamento tenha sido maior no grupo Séptico, esse índice foi de apenas 54% dos pacientes.

O fato de os pacientes com DRCag serem mais acompanhados pelo nefrologista sugere que o diagnóstico anterior da doença renal alerta os intensivistas para a necessidade de acompanhamento do nefrologista, enquanto que os pacientes com LRA, em mais da metade dos casos, ainda têm sido acompanhados exclusivamente pelo intensivista. A ausência de acompanhamento do nefrologista, nesta casuística, foi o principal fator de risco associado à morte (OR = 5,3). Assim, verificamos

que ainda existe necessidade de reforçar a cultura de solicitar avaliação do nefrologista nos estágios iniciais da LRA (KDIGO 1 e 2).<sup>1,2,4</sup>

Pacientes do grupo Séptico necessitaram de mais diálise, (Sépticos 37% *versus* 8% não sépticos), usaram mais drogas nefrotóxicas e antibióticos combinados (Anexo 2), tiveram maior necessidade de VM e apresentaram maior mortalidade, mostrando mais uma vez que a sepse associada à lesão renal leva a um pior prognóstico.<sup>4,18</sup> Pacientes críticos têm alta incidência de infecção, e a terapia antimicrobiana pode estar associado à LRA; em contrapartida, a LRA pode facilitar o desenvolvimento de infecções, dificultando novamente o entendimento de causa e efeito.

O uso de drogas nefrotóxicas significa um fator contribuinte para LRA em pacientes críticos; estas, podem ser identificadas e por vezes substituídas após o acompanhamento do nefrologista.<sup>19</sup>

Por exemplo, o hidroxietilamido foi usado em 5% dos pacientes dos grupos LRAns, LRAs e DRCags durante o estudo, apesar do fato de ser amplamente contraindicado em casos de sepse e de insuficiência renal, mostrando que o acompanhamento do nefrologista pode evitar seu uso.<sup>19</sup>

Neste estudo, o SAPSII apresentou índices elevados nos grupos DRCags (44) e LRAs (42), bem como no grupo DRCagns (45). Verificamos, conforme indicou o escore de gravidade, que a mortalidade foi maior nos grupos sépticos, e vale ressaltar que, apesar de os pacientes com DRCagns apresentarem um índice SAPS II, não houve mortalidade nesse grupo. Assim, a DRC em si não foi o fator decisivo para o aumento da gravidade ou mortalidade, mas sim a combinação de insuficiência renal à sepse.

Essa conclusão se repete na comparação dos pacientes sépticos *vs.* não sépticos que apresentaram SAPSII e mortalidade menor no grupo Não Séptico. Diversos estudos apontam que a LRA é um fator de risco independente para mortalidade quando associada à sepse. A mortalidade foi progressivamente maior de acordo com a classificação KDIGO (KDIGO 3), e foi ainda maior em pacientes com LRAs (Figura 2).<sup>2,4,6,7,20</sup>

Considerando a lesão renal séptica como evento final na análise multivariada, verificamos que os principais fatores associados ao risco de desenvolver LRAs foram: internação de urgência ou emergência, tempo de internação na UTI, ausência de acompanhamento pelo nefrologista e necessidade de VM. Na análise multivariada para avaliar a mortalidade como

evento final, os fatores mais fortemente associados foram respectivamente: KDIGO 3, VM e ausência de acompanhamento do nefrologista, com elevados valores de significância e odds ratio (OR), indicando que esses fatores estão fortemente associados ao óbito. O uso de VM e o aumento do BH em 24 horas também mostraram forte associação com a mortalidade. Já a permanência na UTI, embora bastante diferente entre os grupos, não foi um fator determinante ( $p = 0,073$ ). Cabe aqui a discussão se esses fatores levam ao desenvolvimento da LRAs ou se a LRAs é responsável por aumentar esses parâmetros.<sup>21</sup>

## CONCLUSÃO

Concluimos que a sepse foi o principal fator associado à incidência de LRA (75%) neste estudo. LRA associada à sepse tem pior prognóstico (mortalidade de 38%) comparado à LRAns (mortalidade 16%). Sepse também piora o prognóstico nos pacientes com DRCag (mortalidade 39%) comparada à DRCagns (mortalidade 0%). Pacientes sépticos sem LRA têm débito urinário mais preservado comparados aos dos demais grupos com LRA ou DRCag. Necessidade de VM foi maior na LRAs (90%) e DRCags (88%) comparada à da LRAns (61%) e DRCagns (67%), bem como a duração da VM: LRAns (1 dia) e DRCagns (1 dia) *vs.* LRAs (6 dias) e DRCags (7 dias). A ausência de acompanhamento do nefrologista está fortemente associada ao óbito (OR = 5,361). O nefrologista ainda não é chamado nos primeiros estágios da LRA, mostrando que a cultura de chamar o nefrologista nos estágios iniciais da LRA precisa ser intensificada. Pacientes com DRC são mais acompanhados pelo nefrologista, provavelmente devido ao conhecimento da DRC.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo tem como limitações: ser de centro único, grande número de pacientes excluídos.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Kellen Hyde Elias Pinheiro, Franciana Aguiar Azêdo, Kelsy Catherina Nema Areco, Ederlon Alves de Carvalho Rezende e Sandra Maria Rodrigues Laranja contribuíram substancialmente para a concepção ou o desenho do trabalho; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação ou revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material suplementar está disponível online:

Anexo 1.

Anexo 2.

## REFERÊNCIAS

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756-66.
- Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1690-5.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
- Palomba H, do Amaral Campos PP, Corrêa TD, de Carvalho FB, Westphal G, Gusmão D, et al.; DETRAKI (DEfining and TReating Acute Kidney Injury) Study investigators. Defining and treating acute kidney injury patients in Brazilian intensive care units: Results from a cross-sectional nationwide survey. *J Crit Care* 2016;34:33-7.
- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:999-1006.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
- Jeganathan N, Ahuja N, Yau S, Otu D, Stein B, Balk RA. Impact of End-Stage Renal Disease and Acute Kidney Injury on ICU Outcomes in Patients With Sepsis. *J Intensive Care Med* 2016;32:444-50.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:124-38.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated Acute Kidney Injury. *BMJ* 2019;364:k4891.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:136-50.
- Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, Loughnan P, Hutchison AJ. Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC Nephrol* 2014;15:84.
- Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmel-farb J, Ikizler TA, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:R82.
- Hoste EAJ, De Corte W. Clinical Consequences of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol* 2011;174:56-64.
- e Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LC, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;30:97-101.
- Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:48-60.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al.; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al.; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-9.
- Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37:241-8.