

## Fatores de risco para a progressão da doença renal crônica após a lesão renal aguda

Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury

### Autores

Benedito Jorge Pereira<sup>1,2,3</sup>

Silvana Barreto<sup>1</sup>

Thais Gentil<sup>2</sup>

Larissa S. Assis<sup>2</sup>

Emília MD Soeiro<sup>1</sup>

Isac de Castro<sup>4</sup>

Sandra M. Laranja<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Nove de Julho.

<sup>2</sup> Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

<sup>3</sup> HCFMUSP.

<sup>4</sup> Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 6/11/2016.

Data de aprovação: 5/12/2016.

### Correspondência para:

Benedito Jorge Pereira.

Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual (IAMSPE).

Av. Ibirapuera, nº 981, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil.

CEP: 04038-034

E-mail: beneditopereira@

iamspe.sp.gov.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170041

### RESUMO

**Introdução:** A incidência da doença renal crônica (DRC) está aumentando com o aumento da idade da população e o número crescente de idosos sobreviventes da lesão renal aguda (LRA). Os fatores de risco para a progressão da DRC após a lesão renal aguda (LRA) não são claros. **Objetivos:** Investigar a associação entre a LRA e sua progressão para a DRC e os fatores de risco envolvidos. **Métodos:** Foi realizado estudo observacional, retrospectivo de pacientes com LRA acompanhados de 2009 a 2012. Foram avaliados a etiologia da LRA, o uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica, necessidade de diálise, presença de morbidades associadas, ritmo de filtração glomerular estimado (eGFR), duração da internação e a progressão da DRC. As análises estatísticas incluíram o teste Qui-quadrado e a correlação de Pearson utilizando o programa do SPSS. **Resultados:** Os 207 pacientes analisados apresentaram idade de  $70,1 \pm 13,1$  anos, 84,6% eram do sexo masculino e que apresentaram redução da função renal e DRC (*vs.* 60,4% dos pacientes do sexo feminino). A progressão da LRA para DRC foi mais frequente em pacientes internados em enfermarias (63,8%), pacientes com câncer (74,19%), com sepse (67,18%) e com obstrução do trato urinário (91,66%). As dialises foram realizadas em 16,4% dos pacientes, mas isso não foi correlacionado com a progressão da DRC. **Conclusões:** Pacientes idosos com LRA devido à sepse e obstrução do trato urinário foram correlacionados com a progressão para DRC após a alta.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda; nefropatias; falência renal crônica; diálise renal; diálise.

### ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of chronic kidney disease (CKD) is increasing with the increasing age of the population and the increasing number of elderly survivors of acute kidney injury (AKI). The risk factors for the progression of CKD after AKI are unclear. **Objective:** To investigate the association between AKI and its progression to CKD and the risk factors involved. **Methods:** An observational, retrospective study of AKI patients followed from 2009 to 2012 was carried out. We evaluated the etiology of AKI, the use of vasoactive drugs and mechanical ventilation, the need for dialysis, the presence of comorbidities, the glomerular filtration rate (GFR), the length of stay and the progression of CKD. Statistical analyses, including the Chi-square test and Pearson's correlation, were performed using SPSS. **Results:** The 207 patients analyzed had a mean age of  $70.1 \pm 13.1$ , and 84.6% of the male patients exhibited decreased renal function and CKD (*vs.* 60.4% of the female patients). The progression of AKI to CKD was more frequent in patients admitted to wards (63.8%), cancer patients (74.19%), patients with sepsis (67.18%) and patients with obstruction (91.66%). Dialyses were performed in 16.4% of the patients, but this was not correlated with the progression of CKD. **Conclusions:** Being an elderly male patient with AKI due to sepsis and obstruction was correlated with progression to CKD following discharge.

**Keywords:** acute kidney injury; kidney diseases; kidney failure, chronic; renal dialysis; dialysis.

## INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma das complicações mais significativas em pacientes criticamente doentes, contribuindo para mais da metade das mortes,<sup>1-5</sup> aumentando o tempo de internação hospitalar (TIH) dos pacientes e o risco de morte, e está associada à necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).<sup>1,2,6-11</sup>

Os indivíduos que sobrevivem a um episódio de IRA estão em risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e podem avançar para estágios mais avançados da mesma.<sup>2,3,6-9,12-15</sup> Uma metanálise publicada por Coca et al.<sup>14</sup> mostrou que a IRA é um fator de risco independente para o desenvolvimento de morbidade por doença renal terminal (DRT) e mortalidade por doença cardiovascular.

Os fatores de risco relevantes para a progressão de IRA para DRT incluem a necessidade de TRS, gravidade da IRA, envelhecimento e diabetes.<sup>16-22</sup> No entanto, o mecanismo pelo qual a IRA leva à DRC progressiva não é totalmente compreendido, os estudos pré-clínicos apontam para possíveis mecanismos, tais como lesão endotelial aguda e perda de néfrons, e o grau de fibrose tubulointersticial é o melhor preditor de DRT.<sup>1,7,17,23</sup>

Estudos clínicos realizados para obter melhores informações sobre a progressão da IRA para DRT representam uma contribuição significativa para a compreensão da relação entre a IRA e DRC.<sup>7,21,22</sup> Neste trabalho, nosso objetivo foi investigar a associação entre IRA e DRC, e os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de DRC.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os pacientes com IRA acompanhados pela Divisão de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) de São Paulo, Brasil de 2009 a 2012 foram avaliados retrospectivamente. Um total de 1.200 pacientes foram avaliados com base nos formulários de encaminhamento; os pacientes que morreram durante o período de seguimento e os pacientes com DRC no estágio 5 foram excluídos. Os seguintes dados foram avaliados: etiologia da IRA, uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica por mais de 48 horas, necessidade de TRS e presença de comorbidades.

As taxas de filtração glomerular (TFG) foram estimadas usando a Equação de Colaboração Epidemiológica Crônica da Doença Renal (CKD-EPI)

em pacientes cujos níveis basais de creatinina foram medidos à admissão, no momento da alta e durante seguimento ambulatorial; a necessidade de diálise, a duração de IRA e o TIH também foram registrados. Os desfechos avaliados foram: morte e progressão para DRC. Nos pacientes com TFG < 60 ml/min, o estágio da DRC foi classificado de acordo com os critérios da KDIGO,<sup>24</sup> e a progressão para fases posteriores da DRC foi avaliada após a alta hospitalar.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Para as análises estatísticas, as variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas (n) e relativas (%), e as variáveis quantitativas em termos de média, desvio-padrão (DP), medianas e valores mínimos e máximos. As associações entre desfechos clínicos (alta ou morte) e as variáveis de interesse foram investigadas usando o Teste Qui-quadrado de Pearson ou o Razão de Probabilidades. O nível de significância foi definido em 0,05 para todos os testes; as análises foram realizadas usando o SPSS versão 15.0 para Windows (Pacote Estatístico para Ciências Sociais, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## RESULTADOS

Um total de 1.200 formulários de seguimento, de 2009 a 2012, que estavam disponíveis na Divisão de Nefrologia do HSPE foram avaliados; 993 casos foram excluídos porque cumpriram os critérios de exclusão. Um total de 207 pacientes foram incluídos na análise. A idade média foi de 70,1 ± 13,1 anos, e 53,6% dos pacientes eram do sexo masculino. A duração média da IRA foi de 10 dias; a média do TIH foi de 21 dias; O tempo até um acompanhamento por um nefrologista foi de 6 dias; e o período de sobrevivência após a alta foi de 103 dias. Estes dados estão descritos na Tabela 1.

O nível de creatinina sérica (CrS) antes do seguimento na Divisão de Nefrologia foi de 1,27 ± 0,41 mg/dl (TFG = 56,3 ± 4,7 ml/min). Os níveis de

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM IRA DURANTE INTERNAÇÃO HOSPITALAR (N = 207)

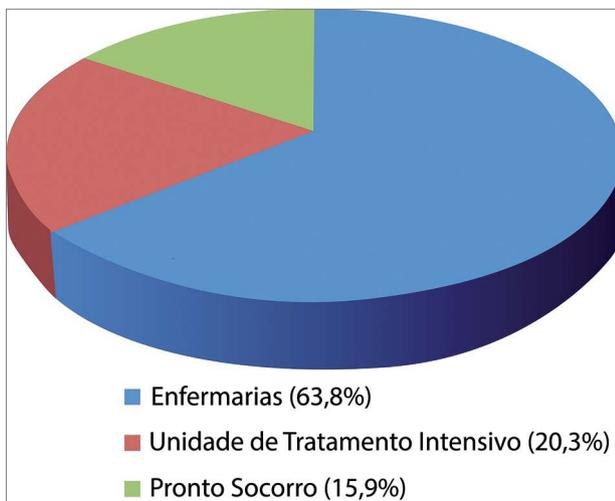
Idade (anos)	70.15 ± 13.15
Masculino (n = 111)	53.6%
Duração da IRA (dias)	10 (1-219)
Duração da internação (dias)	21 (1-369)
Seguimento por nefrologistas (dias)	6 (1-93)
Sobrevivida após a alta (dias)	103 (7-1416)

**TABELA 2** NÍVEIS DE CREATININA E TFGE DURANTE O ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM IRA (N = 207)

	CrS (mg/dl)	CKD-EPI (ml/min)
Basal	1,27 ± 0,41	56,3 ± 4,7
À internação	2,89 ± 2,68	23,2 ± 5,3
Alta	1,66 ± 0,85	44,2 ± 16,1
Após a alta	1,84 ± 1,25	46,5 ± 10,1

CrS à admissão: 2,89 ± 2,68 mg/dl); no momento da alta: 1,66 ± 0,85 mg/dl; e após a alta (1,84 ± 1,25 mg/dl) estão apresentados na Tabela 2.

A progressão para DRC de pacientes com IRA após a alta ocorreu, em ordem de frequência decrescente, em pacientes internados em enfermarias (63,8%), pacientes internados na UTI (20,3%), e pacientes internados no pronto socorro (15,9%) (Figura 1).

**Figura 1.** Progressão de pacientes com IRA para DRC após alta hospitalar e a situação de hospitalização de pacientes com IRA.

Durante a internação hospitalar, 34 pacientes (16,4%) necessitaram de diálise. A mortalidade após a alta foi de 53%, 63% e 70,58% em pacientes que necessitaram de TRS, pacientes com ventilação mecânica e pacientes com choque séptico, respectivamente. Houve correlação significativa entre a mortalidade e mais de um episódio de IRA após a admissão hospitalar (Tabela 3).

O uso de drogas vasoativas, a necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas, o choque séptico e a necessidade de diálise não apresentaram correlação com a progressão da DRC nesses pacientes (Tabela 4).

A progressão da AKI para CKD foi mais frequente em 84,68% de pacientes do sexo masculino,

**TABELA 3** CORRELAÇÃO ENTRE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DE PACIENTES COM IRA DURANTE INTERNAÇÃO E MORTALIDADE APÓS A ALTA

Complicações	N	%	p
Diálise	18	(53,00)	0,92
Agentes vasoativos	25	(62,50)	0,14
Ventilação por mais de 48 horas	19	(63,33)	0,18
Choque séptico	24	(70,58)	0,19
Mais de um episódio de IRA quando da internação	2	(20,00)	0,037

**TABELA 4** CORRELAÇÃO ENTRE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO E A PROGRESSÃO PARA DRC BASEADO NA ÚLTIMA TFG ESTIMADA

Complicações	Total n = 2017 (%)	CKD-EPI (ml/min) n = 152 (%)	p
Agentes vasoativos	40 (19,00)	26 (65,00)	0,066
Ventilação por mais de 48 horas	30 (14,50)	20 (66,67)	0,36
Choque séptico	34 (16,42)	23 (67,64)	0,45
Necessidade de diálise	34 (16,42)	26 (76,47)	0,28

admitidos em enfermarias (63,8%), pacientes com câncer (74,19%), pacientes com sepse (67,18%) e pacientes com obstrução (91,66%) (Tabela 5).

A morte ocorreu em 55,3% dos pacientes internados em enfermarias ( $p = 0,06$ ) e 57,35% dos pacientes cuja IRA foi causada por sepse ( $p = 0,06$ ). Doença vascular (70,58%), câncer (70,96%) e nefrolitíase (8,33%) foram fatores significativamente associados a esse desfecho ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,02$  e  $p = 0,02$ , respectivamente) (Tabela 6).

Entre os 142 pacientes cuja IRA evoluiu para DRC, as alterações entre estágios de DRC durante a internação foram avaliadas durante a alta com base na última análise registrada da CrS. Os resultados mostraram que a DRC avançou em dois estágios, e um estágio em 11,3% e 19% dos pacientes, respectivamente. O estágio da doença não mudou, regrediu em um estágio e em dois estágios em 23,2%, 10,6% e 4,9% dos pacientes, respectivamente (Figura 2).

As mudanças no estágio da DRC que ocorreram após a alta hospitalar, com base no último valor da CrS antes da morte, mostrando que a doença avançada por dois estágios, avançada por um estágio, não mudou de estágio, regrediu em um estágio e regrediu em dois estágios em 14,1%, 14,1%, 18,3%, 19,7% e 2,8% dos pacientes, respectivamente (Figura 3).

**TABELA 5** CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PROGRESSÃO PARA DRC DE PACIENTES COM IRA, SEGUNDO A ÚLTIMA CKD-EPI REGISTRADA

	Todos os pacientes		CKD-EPI < 60 ml/min		p
	N = 207	%	N = 152	%	
<b>Gênero</b>					
Feminino	96	(46,37)	58	(60,41)	
Masculino	111	(53,63)	94	(84,68)	0,01 *
<b>Comorbidades</b>					
Hipertensão	132	(64,10)	97	(73,48)	0,57
Diabetes	57	(27,70)	47	(82,45)	0,06
Doença vascular	34	(16,40)	22	(64,70)	0,17
Insuficiência cardíaca	37	(17,90)	28	(75,67)	0,20
Câncer	31	(15,00)	23	(74,19)	0,01 *
Cirrose	15	(7,20)	13	(86,66)	0,06
Nefrolitíase	12	(5,80)	10	(83,33)	0,28
Outras causas	18	(8,70)	15	(83,33)	0,32
<b>Ambiente hospitalar</b>					
Enfermarias	132	(63,80)	105	(79,54)	< 0,04*
UTI	41	(20,30)	25	(59,52)	
Pronto Socorro	33	(15,90)	22	(66,55)	
<b>Causa da injúria renal aguda</b>					
Nefrotoxicidade	23	(11,10)	18	(78,26)	0,54
Pré-renal	88	(42,51)	66	(75,00)	0,49
Obstrutivo	24	(11,60)	22	(91,66)	0,3*
Sepse	68	(32,85)	43	(67,18)	0,01 *
Infecção do trato urinário	25	(12,10)	19	(76,00)	0,35
Nefrite Intersticial Aguda	7	(3,50)	4	(57,14)	0,30
Isquemia	5	(2,40)	3	(60,00)	0,16
Outras causas	23	(11,10)	18	(78,26)	0,40

\*p &lt; 0,05.

## DISCUSSÃO

Existem poucos dados sobre a progressão a longo prazo da DRC em pacientes hospitalizados que sobreviveram a um episódio de IRA e não foram submetidos à diálise aguda.<sup>18</sup> Vários estudos incluíram pacientes internados na UTI, enquanto outros estudos incluíram apenas pacientes com IRA grave ou indivíduos que necessitaram de TRS.<sup>25</sup>

A idade média da população analisada no presente estudo foi de 70,15 ± 13,15 anos, que é semelhante às idades relatadas por outros autores.<sup>18,25-28</sup> Além disso, os pacientes idosos têm uma qualidade de vida pior, e reduziram seu estado funcional após a IRA; que são fatores que contribuem para resultados adversos.<sup>29,30</sup> A IRA deveu-se a obstrução em 11,6% dos pacientes no presente estudo e foi associada à progressão para DRCC em 91,66% dos pacientes.<sup>31</sup>

Em nosso estudo, a duração média da IRA foi de 10 dias e variou entre 1 e 219 dias. Tais achados concordam com outros relatórios na literatura, que também descrevem durações mais longas, porque a doença ocorre em pacientes idosos com várias comorbidades e complicações clínicas durante o curso de IRA.<sup>32-35</sup>

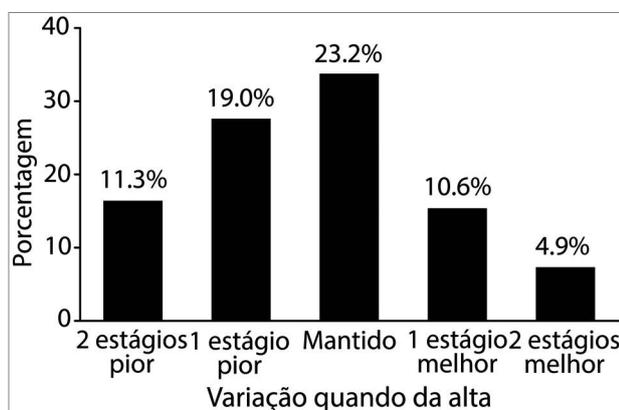
Entre os sobreviventes das IRA, o período médio de tempo até o acompanhamento por nefrologistas foi de 6 dias; esse valor pode ser considerado baixo em comparação com o TIH (21 dias), mas está de acordo com a duração média da IRA (10 dias). Esses achados sugerem que a IRA não ocorreu cedo durante a hospitalização. O seguimento por nefrologistas após a alta tem um impacto significativo na duração da IRA e na mortalidade dos pacientes.<sup>25</sup>

A evidência de estudos epidemiológicos sugere que idade avançada aumenta as chances da função renal basal não se recuperar após um episódio de IRA no

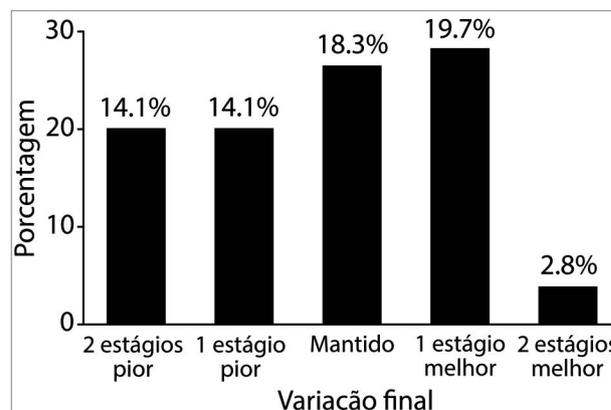
**TABELA 6** CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORTALIDADE EM PACIENTES COM IRA (N = 207)

	Todos os pacientes		Mortes		p
	N = 207	%	N = 108	%	
<b>Gêneros</b>					
Feminino	96	(46,37)	58	(47,20)	0,76
Masculino	111	(53,63)	57	(52,80)	
<b>Comorbidades</b>					
Hipertensão	132	(64,10)	66	(50,00)	0,45
Diabetes	57	(27,70)	28	(49,12)	0,61
Doença vascular	34	(16,40)	24	(70,58)	0,01*
Insuficiência cardíaca	37	(17,90)	21	(56,75)	0,53
Câncer	31	(15,00)	22	(70,96)	0,02*
Cirrose	15	(7,20)	10	(66,67)	0,24
Nefrolitíase	12	(5,80)	1	(8,33)	0,02*
Outras causas	18	(8,70)	8	(50,00)	0,84
<b>Ambiente hospitalar</b>					
Enfermarias	132	(63,80)	73	(55,30)	0,06
UTI	41	(20,30)	26	(63,41)	
Pronto socorro	33	(15,90)	9	(0,27)	
<b>Causa da injúria renal aguda</b>					
Nefrotoxicidade	23	(11,10)	10	(43,48)	0,65
Pré-renal	88	(42,51)	45	(51,00)	0,79
Obstrutiva	24	(11,60)	15	(62,50)	0,28
Sepse	68	(32,85)	39	(57,35)	0,06
Infecção do trato urinário	25	(12,10)	11	(44,00)	0,38
Nefrite Intersticial aguda	7	(3,50)	3	(42,85)	0,61
Isquemia	5	(2,40)	3	(20,00)	0,14
Outras causas	23	(11,10)	11	(47,80)	0,65

\*p &lt; 0,05.

**Figura 2.** Mudanças de estágios de DRC em pacientes com IRA após a alta (n = 142).

momento da alta.<sup>22</sup> Em nosso estudo, descobrimos que a CrS estava elevada antes da alta em comparação com a CrS antes da admissão - segundo vários autores que observaram que o envelhecimento reduz a capacidade de recuperação renal após a IRA.<sup>30,36-38</sup>

**Figura 3.** Mudanças de estágios de DRC em pacientes com IRA após a alta (n = 142).

Como nosso estudo avaliou os sobreviventes da IRA, a população admitida nas enfermarias foi a mais representativa, e esteve significativamente associada à progressão da DRC (p < 0,04); esta população também tendeu a ter maior mortalidade após a alta (p = 0,06). A

maioria dos pacientes analisados não estava gravemente doente, e poucos pacientes necessitaram de internação na UTI. A falta de gravidade da doença pode ser o motivo pelo qual esses pacientes receberam alta e, portanto, desenvolveram DRC ou apresentaram agravamento da função renal, conforme relatado em outros estudos que acompanharam pacientes críticos com IRA.<sup>39-41</sup>

A IRA pós-renal, causada pela obstrução do trato urinário, geralmente é observada em pacientes idosos.<sup>27</sup> No nosso estudo, a IRA obstrutiva esteve significativamente associada à progressão da DRC, uma vez que a obstrução do trato urinário é uma causa significativa de IRA. Quando a obstrução estiver completa, a lesão renal ocorre dentro de 12 a 24 horas; no entanto, as repercussões do dano permanente e da recuperação da função renal dependem da duração e grau da obstrução, do estado da função renal anterior e da presença de comorbidades ou infecção.<sup>27,42</sup> Estes dados também são compatíveis com relatos de estudos usando modelos de fibrose renal após obstrução ureteral.<sup>43,44</sup>

A IRA induzida por sepse é uma ocorrência comum na UTI e, em nosso estudo, a incidência de sepse foi de 32,85%, e foi associada a 57,35% da mortalidade após a alta ( $p = 0,06$ ), e a progressão para DRC em 67,18% dos casos ( $p = 0,01$ ).<sup>45,46</sup>

Apesar do número relativamente grande de indivíduos monitorizados após a alta, nosso estudo teve várias limitações. Este foi um estudo observacional retrospectivo, realizado em um único centro. Além disso, incluiu apenas pacientes com registros disponíveis de CrS que haviam sobrevivido a um episódio de IRA, sem considerar seu grau de gravidade.

## CONCLUSÕES

A ocorrência de IRA foi associada ao desenvolvimento de DRC ou progressão para estágios mais avançados de doença renal entre pacientes com GFR < 60 ml/min antes da IRA, pacientes com câncer, com IRA induzida por septicemia ou obstrutiva, e pacientes que foram admitidos em enfermarias hospitalares. Pacientes com neoplasias ou doenças vasculares apresentaram as menores taxas de sobrevivência após a alta. Estudos clínicos randomizados prospectivos são necessários para investigar mais detalhadamente os impactos de intervenções únicas ou múltiplas, antes e após a IRA, sobre a necessidade de diálise crônica e mortalidade.

## CONFLITO DE INTERESSES

Em nome de todos os autores, o autor correspondente afirma que não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76:893-9. PMID: 19641480 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.289>
- Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al.; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-85. PMID: 19755696 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1322>
- Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82:516-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.208>
- Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, Dong J, Tonelli M, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:206-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.01.028>
- Peters E, Heemskerk S, Masereeuw R, Pickkers P. Alkaline phosphatase: a possible treatment for sepsis-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 2014;63:1038-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.11.027>
- Livingston MJ, Dong Z. Autophagy in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2014;34:17-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.11.004>
- Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1361-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.42>
- Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:345-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009060636>
- Jones J, Holmen J, De Grauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis* 2012;60:402-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.03.014>
- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:477-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.405>
- Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al.; DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.
- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-21.
- Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:331-58.
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.034>
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:961-73.
- Palevsky PM. Chronic-on-acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:430-1.

17. Garg AX, Parikh CR. Yin and yang: acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:8-10.
18. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, et al.; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012;125:585-93. PMID: 22516564
19. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* 2011;171:226-33.
20. Lo L, Liu KD, Hsu C. Long-term outcomes after acute kidney injury: where we stand and how we can move forward. *Am J Kidney Dis* 2009;53:928-31.
21. Schrier RW. Early intervention in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:56-9.
22. Coca SG, Cho KC, Hsu CY. Acute kidney injury in the elderly: predisposition to chronic kidney disease and vice versa. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c19-24.
23. Sinha R, Nandi M, Tullus K, Marks SD, Taraphder A. Ten-year follow-up of children after acute renal failure from a developing country. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:829-33.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.
25. 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;18:1292-8.
26. Chao CT, Lin YF, Tsai HB, Wu VC, Ko WJ. Acute kidney injury network staging in geriatric postoperative acute kidney injury patients: shortcomings and improvements. *J Am Coll Surg* 2013;217:240-50.
27. AlZahrani A, Sinnert R, Gernsheimer J. Acute kidney injury, sodium disorders, and hypercalcemia in the aging kidney: diagnostic and therapeutic management strategies in emergency medicine. *Clin Geriatr Med* 2013;29:275-319.
28. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:28-38.
29. Chao CT, Tsai HB, Lin YF, Ko WJ. Acute kidney injury in the elderly: Only the tip of the iceberg. *J Clin Gerontol Geriatr* 2014;5:7-12.
30. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:262-71.
31. Coca SG, King JT Jr, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int* 2010;78:926-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.259>
32. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1142-8.
33. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
34. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:e47-51.
35. Lai CF, Wu VC, Huang TM, Yeh YC, Wang KC, Han YY, et al.; National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal Failure (NSARF). Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors. *Crit Care* 2012;16:R123.
36. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009;76:1089-97.
37. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013;382:170-9.
38. Boling B. Renal issues in older adults in critical care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014;26:99-104.
39. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:297-307.
40. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in *diabetes mellitus*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
41. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute kidney injury in the cancer patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:64-71.
42. Del Giudice A, Piemontese M, Valente G, Prencipe M, Di Giorgio C, Aucella F. Acute kidney injury in the elderly: epidemiology, risk factors and outcomes. *J Nephrol Therapeut* 2012;2:129.
43. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F861-75.
44. Nakagawa S, Nishihara K, Miyata H, Shinke H, Tomita E, Kajiwara M, et al. Molecular Markers of Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015;28:e0136994.
45. Ostermann M, Chang RW. Impact of different types of organ failure on outcome in intensive care unit patients with acute kidney injury. *J Crit Care* 2011;26:635.e1-635.e10.
46. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.