



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Juliana Maria Gera Abrão

**Hemodiálise Prolongada na Lesão Renal Aguda associada a
sepse: sobrevida dos pacientes de acordo com o momento
da indicação e a dose de diálise recebida**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adj. Dr. André Luís Balbi.
Coorientadora: Prof. Adj. Dra. Daniela Ponce.

**Botucatu
2016**

Juliana Maria Gera Abrão

Hemodiálise Prolongada na Lesão Renal Aguda
associada a sepse: sobrevida dos pacientes de
acordo com o momento da indicação e a dose de
diálise recebida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adj. Dr. André Luís Balbi.
Coorientadora: Prof. Adj. Dra. Daniela Ponce.

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Abrão, Juliana Maria Gera.

Hemodiálise prolongada na Lesão Renal Aguda associada a sepse : sobrevida dos pacientes de acordo com o momento da indicação e a dose de diálise recebida / Juliana Maria Gera Abrão. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: André Luís Balbi

Coorientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Hemodiálise. 2. Insuficiência renal aguda. 3. Rins - Doenças. 4. Diálise. 5. Septicemia. 6. Oligúria.

Palavras-chave: Dose de diálise; Indicação de diálise; Lesão Renal Aguda; Oligúria; Sepse.

*“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não tem alicerces.
Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais.”*

Augusto Cury

Dedicatória

*Ao meu filho, Gabriel,
meu maior tesouro.
Sem dúvida, a melhor parte de mim.
Quem tem me ajudado a entender que cada momento é único.
Por me ensinar o mais amplo sentido da palavra amor.
Pela oportunidade de viver intensamente.
Minha razão para acordar e tentar ser alguém melhor a cada dia.*

*Ao meu esposo, Paulo,
por ser, talvez, o meu maior admirador e incentivador.
Por dividir comigo todos os momentos desta e de outras conquistas.
Por estar ao meu lado nos dias mais difíceis, ajudando-me a vencer cada obstáculo.
Por seu companheirismo, compreensão e amor.*

Agradecimientos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela oportunidade de concretizar mais este sonho.

Aos meus pais, José Abrão e Maria das Graças.

Meus exemplos de amor, dedicação, dignidade, caráter e perseverança.

Meu porto seguro, sempre.

A eles, devo o que sou e tudo o que alcancei.

Às minhas irmãs, Graciela e Carolina,

mais do que irmãs, companheiras e amigas.

Aos meus sogros, Neusa e José Roberto, que me estimularam e sempre estiveram dispostos a me ajudar neste caminho.

Ao Dr André Luís Balbi, meu mestre e orientador.

Quem me incentivou e conduziu nesta jornada.

Por ter depositado em mim sua confiança. Por ter valorizado meu trabalho. Pela compreensão com que me ouviu e orientou.

Exemplo de determinação e, acima de tudo, ética na profissão.

Por quem cultivo grande admiração e respeito.

À Dra Daniela Ponce, minha coorientadora, profissional dedicada e exemplar.

Aos pacientes, que dão sentido ao meu trabalho e dedicação, por me encherem de entusiasmo e esperança.

Ao amigo Dr Luis Gustavo, que me auxiliou na análise estatística, com inteligência admirável e grande generosidade.

*Aos meus amigos pessoais e de trabalho, **Tricya e Daniel**, que se dispuseram, de forma solidária, a me ajudar nesta jornada.*

*À **Dra Maria Fernanda** (in memoriam), pelo exemplo de como exercer a profissão, com amor e dedicação ao próximo. Pela generosidade e carinho com que me acolheu em seu serviço.*

*Aos membros da banca do **Exame de Qualificação**, **Dra Vanessa e Dr Laércio**, que contribuíram com valiosas sugestões para o aperfeiçoamento desta tese e com tanto carinho.*

*Aos **Enfermeiros e Funcionários** do Centro de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Estadual Bauru e da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo profissionalismo e responsabilidade com que executaram seu trabalho, participando diretamente e viabilizando a existência deste estudo.*

Lista de Figuras

Figura 1	Pacientes selecionados para o estudo e incluídos na análise dos dados.....	49
Figura 2.1	Curva de sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo.....	57
Figura 2.2	Curva de sobrevida de pacientes oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo.....	58
Figura 2.3	Curva de sobrevida de pacientes não oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo.....	59
Figura 3.1	Curva de sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida.....	62
Figura 3.2	Curva de sobrevida de pacientes oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida.....	63
Figura 3.3	Curva de sobrevida de pacientes não oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida.....	64

Lista de Tabelas

Tabela 1	Critérios para diagnóstico da Lesão Renal Aguda segundo definições RIFLE e AKIN.....	22
Tabela 2	Critérios para classificação da Lesão Renal Aguda em estágios segundo definições RIFLE e AKIN.....	23
Tabela 3	Características clínicas, laboratoriais, dialíticas e evolução de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse submetidos a Hemodiálise Prolongada.....	51
Tabela 4	Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a mortalidade intra-hospitalar.....	53
Tabela 5	Avaliação dos fatores associados ao desfecho de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com Análise Multivariada de Regressão Logística sem método de seleção de variáveis.....	54
Tabela 6	Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo.....	56
Tabela 7	Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida.....	61

Resumo

Abrão JMG. Hemodiálise Prolongada na Lesão Renal Aguda associada a sepse: sobrevida dos pacientes de acordo com o momento da indicação e a dose de diálise recebida. Botucatu, 2016. 103p. Tese. (Doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Introdução - A mortalidade de pacientes com Lesão Renal Aguda (LRA) que necessitam de suporte renal agudo (SRA) é elevada. Alguns estudos sugerem que o SRA indicado tardiamente associa-se a piores desfechos. Outros, avaliando dose de diálise, não encontraram benefício com uso de SRA mais intenso. Entretanto, são escassos os trabalhos que avaliaram estes tópicos em pacientes dialisados por Hemodiálise Prolongada (HDP) e considerando a LRA exclusivamente associada a sepse. **Objetivo** - Avaliar a sobrevida de pacientes com LRA associada a sepse, submetidos a HDP, de acordo com o momento da indicação e a dose de diálise recebida. **Material e Métodos** - Coorte retrospectiva de pacientes críticos com LRA associada a sepse, estágio 3 segundo classificação AKIN, submetidos a HDP, de abril de 2008 a outubro de 2014, em dois hospitais de referência em nefrologia. De acordo com o momento da indicação do SRA, os pacientes foram divididos em grupo SRA precoce (início até 24 horas após atingido estágio 3 da LRA) e SRA tardio (início depois de 24 horas após atingido estágio 3 da LRA). A dose de diálise obtida por sessão foi calculada e, de acordo com a média do Kt/V semanal recebido, os pacientes também foram divididos em grupo SRA intenso (Kt/V maior ou igual a média) e grupo SRA menos intenso (Kt/V menor que a média). O desfecho estudado foi mortalidade intra-hospitalar. Considerado nível de significância de 5%. **Resultados** - Foram estudados 361 pacientes, com média de idade de $59,7 \pm 15,7$ anos, sendo 65,6% homens. No diagnóstico da LRA AKIN 3, 62,1% apresentavam oligúria. A mortalidade intra-hospitalar foi de 82,5%. Em 54% dos casos o SRA foi tardio e a média do Kt/V semanal foi de $6,59 \pm 1,6$. Entre os pacientes que evoluíram para óbito foram observados maior média de idade ($61,1 \pm 14,8$ versus $53,1 \pm 18,3$ anos; $p=0,002$), maior ATN-ISS (0,65 versus 0,60; $p=0,002$), maior percentagem de oligúricos (66,4 versus 41,3%; $p<0,001$) e menor creatinina sérica (3,6 versus 4,4 mg/dL). Neste mesmo grupo, houve mais indicação tardia de SRA, com tendência à diferença estatística (56,4% versus 42,9%; $p=0,05$). O Kt/V semanal foi semelhante entre os grupos óbito e não óbito. A análise multivariada mostrou que idade (OR=1,03; $p<0,001$), SRA tardio (OR=1,91; $p=0,033$) e oligúria (OR=2,83; $p=0,001$) foram associados a maior risco de óbito, enquanto maior valor de creatinina (OR=0,86; $p=0,048$) foi fator de proteção. Houve maior mortalidade no grupo SRA tardio, com tendência a diferença estatística (86,2% versus 78,3%; $p=0,05$) e foi observada melhor curva de sobrevida no subgrupo de pacientes oligúricos submetidos a SRA precoce ($p=0,016$). A mortalidade (82,2% no grupo SRA intenso versus 82,8% no grupo SRA menos intenso; $p=0,888$) e as curvas de sobrevida foram semelhantes nos grupos SRA intenso e SRA menos intenso. **Conclusão** – Quando avaliados pacientes com LRA associada a sepse e dialisados com HDP, a indicação precoce do SRA está associada a menor mortalidade, em especial entre pacientes oligúricos, e não há benefício em fornecer diálise mais intensa.

Palavras-chave: Dose de diálise; Hemodiálise Prolongada; Lesão Renal Aguda; Indicação de diálise; Oligúria; Sepse; Suporte Renal Agudo

Abstract

Abrão JMG. Extended hemodialysis in acute kidney injury associated with sepsis: survival of patients according to the time of prescription and dialysis dose received. Botucatu, 2016. 103p. Thesis. (Doctorate degree).

Introduction - The mortality of patients with Acute Kidney Injury (AKI) requiring Acute Renal Support (ARS) is high. Some studies suggest that ARS indicated lately is associated with worse outcomes. Other, assessing dialysis dose, found no benefits with an intense use of ARS. However, few studies assessed those topics in dialyzed patients under extended hemodialysis and considering the Acute Kidney Injury exclusively associated with sepsis.

Objective - To assess survival in patients with AKI associated with sepsis subject to extended hemodialysis according to the time of prescription and dialysis dose received.

Material and Methods - Retrospective cohort of critically ill patients with AKI associated with sepsis, stage 3, according to AKIN classification, subjected to extended hemodialysis, from April 2008 to October 2014, in two referral hospitals in nephrology. According to the time of ARS indication patients were divided into early ARS group (beginning within 24 hours of reaching Stage 3 of AKI) and late ARS (beginning after 24 hours of reaching Stage 3 of AKI). Dialysis dose obtained by session was calculated and according to the average of weekly Kt/V received, patients were also divided into heavy ARS group (Kt/V \geq average) and less intense ARS group (Kt/V $<$ average). The study outcome was in-hospital mortality, considering a significance level of 5%. **Results** - 361 patients were studied aged between 59.7 ± 15.7 years old and 65.6% men. In AKI AKIN 3 diagnosis, 62.1% presented oliguria. In-hospital mortality was 82.5%. In 54% of the cases the ARS was late and the average of weekly Kt/V was 6.59 ± 1.6 . Among the patients who died, it was observed higher mean age (61.1 ± 14.8 versus 53.1 ± 18.3 years; $p = 0.002$), higher ATN-ISS (0.65 versus 0.60; $p = 0.002$), higher percentage of patients with oliguria (66.4 vs. 41.3%; $p < 0.001$) and lower serum creatinine (3.6 vs. 4.4 mg / dl). In this same group, there was more of later indication of ARS, prone to statistical difference (56.4% versus 42.9%; $p = 0.05$). The weekly Kt/V was similar between the death and non- death groups. Multivariate analysis showed that age (OR = 1.03; $p < 0.001$), late ARS (OR = 1.91; $p = 0.033$) and oliguria (OR = 2.83; $p = 0.001$) were associated with increased risk of death, while higher values of creatinine (OR = 0.86; $p = 0.048$) was a protective factor. There was a higher mortality rate in the late ARS group, prone to statistical difference (86.2% versus 78.3%; $p = 0.05$) and was observed better survival rate in the subgroup of patients with oliguria undergoing the early ARS ($p = 0.016$). The mortality (82.2% in the intense ARS group versus 82.8% in the less intense ARS group; $p = 0.888$) and survival curves were similar between the groups intense and less intense ARS. **Conclusion** - In patients with AKI associated with sepsis and dialyzed with Extended Hemodialysis the early indication of ARS is associated with lower mortality especially among patients with oliguria and there is no benefit in providing more intensive dialysis.

Keywords: dialysis dose; extended hemodialysis; acute renal injury; dialysis prescription; oliguria; sepsis; acute renal support.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVO	36
3 PACIENTES E MÉTODOS	38
3.1 Pacientes	39
3.2 Métodos	40
3.2.1 Dados clínicos e laboratoriais	40
3.2.2 Definição e classificação da Lesão Renal Aguda	41
3.2.3 Dados do Suporte Renal Agudo	42
3.2.4 Momento da indicação do Suporte Renal Agudo	43
3.2.5 Avaliação segundo a dose de diálise	43
3.2.6 Desfecho	44
3.3 Considerações éticas	44
3.4 Análise estatística	45
3.5 Definições	46
4 RESULTADOS	48
4.1 Análise da população geral	50
4.2 Análise da população de acordo com desfecho	52
4.3 Análise de subgrupos	55
4.3.1 Avaliação de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo	55
4.3.2 Avaliação de acordo com a dose de diálise recebida	60
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÃO	75
7 REFERÊNCIAS	77
ANEXOS	95

1. Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome complexa, caracterizada por queda abrupta da função renal, resultante de insulto que causa alteração funcional e/ou estrutural nos rins, e que se manifesta clinicamente por retenção de produtos nitrogenados, associada ou não a redução do débito urinário. Como consequência e, dependendo da gravidade e duração da agressão, resultam distúrbios metabólicos e sobrecarga hídrica, com efeitos deletérios em outros órgãos e sistemas ^(1,2).

Em 2002, foi criada a classificação RIFLE, a partir da qual a LRA foi definida em três níveis crescentes de gravidade (*risk, injury, failure*) e duas classes prognósticas (*loss, end-stage kidney disease*) ⁽³⁾. Depois disto, em 2007, tais critérios foram modificados e a LRA passou a ser caracterizada objetivamente segundo proposta pelo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). De acordo com esta definição, o diagnóstico da LRA é feito na presença de redução abrupta (dentro de 48 horas) da função renal, caracterizada por aumento absoluto na creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL ou aumento maior ou igual a 50% no valor da creatinina sérica basal e/ou redução do débito urinário para menos de 0,5mL/Kg/h por mais de 6 horas. Além disto, segundo AKIN, a LRA também é classificada em estágios 1, 2 e 3, conforme níveis crescentes de gravidade ⁽⁴⁾. As tabelas 1 e 2 mostram os critérios para diagnóstico e os estágios da LRA segundo estas definições.

Tabela 1. Critérios para diagnóstico da Lesão Renal Aguda segundo definições RIFLE e AKIN

RIFLE	AKIN
Aumento Cr \geq 50% em até 7 dias ou Redução do débito urinário para $<$ 0,5mL/Kg/h por mais de 6 horas	Aumento Cr \geq 0,3mg/dL ou \geq 50% em até 48 horas ou Redução do débito urinário para $<$ 0,5mL/Kg/h por mais de 6 horas
Cr – creatinina sérica	

Tabela 2. Critérios para classificação da Lesão Renal Aguda em estágios segundo definições RIFLE e AKIN

Estágio RIFLE	Critério aumento da Cr/ redução TFG	Critério redução do débito urinário	Estágio AKIN	Critério aumento da Cr	Critério redução do débito urinário
RISK	aumento Cr > 1,5 x ou redução > 25% TFG	redução < 0,5mL/Kg/h por mais de 6h	ESTÁGIO 1	aumento Cr > 1,5 a 2 x (150 a 200%) em relação ao valor basal	redução < 0,5mL/Kg/h por mais de 6h
INJURY	aumento Cr > 2 x ou redução > 50% TFG	redução < 0,5mL/Kg/h por mais de 12h	ESTÁGIO 2	aumento Cr > 2 a 3 x (200 a 300%) em relação ao valor basal	redução < 0,5mL/Kg/h por mais de 12h
FAILURE	aumento Cr > 3 x ou Cr > 4mg/dL com aumento agudo > 0,5mg/dL ou redução > 75% TFG	redução < 0,3mL/Kg/h por 24h ou anúria por 12h	ESTÁGIO 3	aumento Cr > 3 x (300%) em relação ao valor basal ou Cr > 4mg/dL com aumento agudo > 0,5mg/dL ou início de SRA	redução < 0,3mL/Kg/h por 24h ou anúria por 12h
LOSS	Necessidade de TRS por mais de 4 semanas				
END STAGE	Necessidade de TRS por mais de 3 meses				

Cr – creatinina sérica; TFG – taxa de filtração glomerular; TRS – terapia renal substitutiva; SRA – suporte renal agudo

Mais recentemente, novas alterações na definição da LRA foram propostas pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*. Segundo esta proposta, o diagnóstico da LRA é feito na presença de aumento absoluto na creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL em até 48 horas ou aumento maior ou igual a 1,5 vez no valor da creatinina sérica basal conhecida previamente ou presumida dos 7 dias anteriores e/ou redução do débito urinário para menos de 0,5mL/Kg/h por mais de 6 horas. Esta definição, entretanto, embora seja a mais recente, ainda tem sido pouco utilizada nos últimos trabalhos publicados ⁽²⁾.

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a incidência relatada da LRA varia entre 16 e 67%, segundo diferentes estudos ⁽⁵⁻⁷⁾, e as evidências parecem sugerir que tais números tem aumentado nas últimas décadas ^(8,9). Nestes pacientes críticos, a principal etiologia da LRA é a associada a sepse, considerada um fator de risco para tal e respondendo por 26 a 50% dos casos. Destes pacientes, cerca de 50% necessitam de suporte renal agudo (SRA) ^(6,10-12). Por outro lado, dados da literatura também mostram que a incidência da LRA entre pacientes com sepse varia de 10 a 50% e que esta incidência aumenta conforme a gravidade da sepse, chegando a cerca de 60% nos casos de choque séptico ⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Apesar do seu potencial de reversão, a LRA, séptica ou de outra etiologia, apresenta significativo impacto na morbidade, assim como representa fator de risco independente para a mortalidade dos pacientes acometidos ^(6,18). As taxas de mortalidade geral intra-hospitalar e entre pacientes críticos são elevadas, com valores que excedem 50%, aumentando com a gravidade da LRA e chegando a mais de 70%, quando há a necessidade de SRA ^(5,13,16,19-21). Estudos observacionais também reportam que os desfechos são piores quando se compara LRA associada a sepse versus LRA não séptica (mortalidade de cerca de 70% versus 45%) ^(2,10,11,13).

A LRA séptica ou LRA associada a sepse pode ser definida como aquela que ocorre na presença de sepse, sem outro fator causal significativo capaz de explicar a piora aguda da função renal ⁽²²⁾. Sabe-se que, clinicamente, ela se apresenta de forma distinta da LRA de outras etiologias, com tempo de instalação mais rápido, maior gravidade, e oligúria mais frequente, o que se justifica devido a mecanismos fisiopatológicos próprios ^(7,10,23).

O cuidado com estes pacientes baseia-se no reconhecimento precoce desta desordem e a rápida instituição de medidas de suporte clínico, cujos pilares são a administração de antibióticos adequados, a restauração da perfusão tecidual com hidratação criteriosa e otimização das condições hemodinâmicas (se necessário com uso de vasopressores), o suporte nutricional ajustado ao estado hipercatabólico frequentemente presente, a prevenção de novas agressões renais e, quando indicada, a instituição do SRA (7,22,24).

O SRA, assim como outras intervenções terapêuticas, deve promover os melhores resultados com o mínimo efeito adverso possível. Espera-se que ele corrija as anormalidades bioquímicas, restaure o equilíbrio hidroeletrólítico, preserve os órgãos e não piore a instabilidade hemodinâmica, permitindo a recuperação da função renal do indivíduo em tratamento.

Entretanto, mesmo com os inúmeros estudos clínicos já realizados sobre SRA na LRA, ainda não há consenso sobre diversos aspectos desta terapia.

Especificamente em relação ao SRA na LRA associada a sepse, até o momento, poucos são os estudos dedicados exclusivamente a estes pacientes. O que ocorre é que, na maioria dos trabalhos, são incluídos pacientes com LRA de diversas etiologias, sendo variável o número de pacientes com LRA associada a sepse. Sendo assim, para este grupo de pacientes, também não há consenso sobre vários aspectos da terapia e não estão inteiramente claras quais as estratégias necessárias para reduzir de forma impactante sua morbidade e mortalidade.

Dentre os métodos de SRA usados na LRA, nenhum é superior aos demais. São opções a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD). Esta última é classificada, de

acordo com seu tempo de duração e fluxos de sangue e de dialisato, em hemodiálise intermitente (HDI), hemodiálise contínua (HDC) e a hemodiálise prolongada (HDP), considerada uma técnica híbrida ⁽²⁵⁾.

A HDI utiliza fluxos sanguíneo e de dialisato elevados (entre 300 e 350mL/min e 500mL/min, respectivamente), com duração de 3 a 5 horas. Apresenta custo considerado mais acessível, por usar máquinas e capilares semelhantes àqueles utilizados em pacientes renais crônicos, estando indicada quando há estabilidade hemodinâmica ^(26,27).

A HDC caracteriza-se por ser uma terapia com duração de 24 horas e realizada com fluxos de sangue e de dialisato baixos (entre 100 e 150mL/min e 1000 e 1500mL/h, respectivamente). Pode utilizar técnica de difusão, convecção ou associação de ambas, recebendo as denominações hemodiálise, hemofiltração e hemodiafiltração, respectivamente. É considerado método adequado para os controles metabólico e volêmico do paciente crítico, sem causar prejuízo ao seu estado hemodinâmico. Porém, é de custo elevado, demanda a utilização de máquinas específicas, anticoagulação contínua e dificulta a mobilização do paciente para eventuais exames ou procedimentos necessários ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Considerando a necessidade de uma modalidade de terapia que pudesse proporcionar estabilidade hemodinâmica e controle metabólico adequado aos pacientes críticos com LRA, sem as desvantagens citadas acima, surgiu, a partir da década de 1980, a HDP, tornando-se uma técnica mais acessível e cada vez mais utilizada.

Trata-se de terapia que combina as vantagens dos dois outros métodos de HD. É realizada com fluxos de sangue entre 70 e 250mL/min e de dialisado entre 70 e 300mL/min e de forma intermitente, com duração de 6 a 18 horas, de acordo com a condição clínica do paciente e experiência do serviço. Utiliza-se dos mesmos

equipamentos da terapia para crônicos, é de mais simples execução, e pode ser feita com heparina em doses fracionadas ou sem anticoagulantes, com uso de *flush* de soro fisiológico. Proporciona remoção de fluidos e solutos de forma mais lenta e sustentada, semelhante ao que se observa nas terapias contínuas^(25,26,29,30).

Até o momento, um número crescente de evidências sugere que, em pacientes críticos com LRA, a HDP tem se mostrado tão eficiente quanto as terapias contínuas no que se refere ao controle da azotemia e da volemia, com adequada tolerância hemodinâmica^(29,31-36), não havendo evidência de superioridade de qualquer uma das modalidades com relação a sobrevida⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Alguns trabalhos recentes, no entanto, sugerem que as terapias contínuas, como método inicial de SRA, podem estar associadas a melhores desfechos em termos de recuperação de função renal e menores riscos de evolução para doença renal crônica (DRC) e necessidade de terapia dialítica em longo prazo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Em relação à LRA associada a sepse, estudo retrospectivo recente analisou 145 pacientes sépticos e mostrou que aqueles dialisados por hemofiltração venovenosa contínua (HFVVC) apresentaram maiores taxas de recuperação de função renal em comparação àqueles dialisados por hemofiltração prolongada (HFP) diária (50,7% versus 32,5%), bem como menor tempo para a recuperação da função renal (17,2 dias versus 25,4 dias). A mortalidade em 60 dias, entretanto, foi semelhante entre os grupos (44,6% no grupo HFVVC e 46,2% no grupo HFP)⁽⁴³⁾.

Considerando que as citocinas e outros mediadores inflamatórios contribuem para a fisiopatologia da LRA associada a sepse, alguns pesquisadores defendem que a escolha da modalidade de SRA possa ter implicações no desfecho dos pacientes acometidos. Por este conceito, as terapias contínuas, especialmente aquelas baseadas em técnicas de

hemofiltração, por apresentarem maiores depurações de moléculas médias, como as citocinas inflamatórias, podem reduzir os efeitos tóxicos da resposta inflamatória sistêmica presente na LRA associada a sepse ^(44,45), facilitando a recuperação da função renal. Entretanto, em relação à sobrevida, até o momento, também não há evidência de superioridade de qualquer uma das modalidades de diálise sobre as demais.

Sobre o momento em que se deve iniciar o SRA, as indicações absolutas para o paciente com LRA incluem hipervolemia não responsiva a diuréticos, hipercalemia e/ou acidose metabólica refratárias a tratamento clínico, sintomas urêmicos. Tais indicações, entretanto, caracterizam situações emergenciais em que o SRA é utilizado para evitar o óbito iminente.

Muitos pesquisadores defendem que o SRA deva ser iniciado mais precocemente, antes do surgimento destas complicações citadas, especialmente nos pacientes críticos, com base em estudos observacionais que mostraram melhores taxas de sobrevida entre aqueles tratados em fases mais precoces da disfunção renal ^(19,46,47).

Entretanto, a definição sobre o momento ideal para indicar o início de diálise depende do que é considerado precoce ou tardio, o que é bastante variável nos diferentes trabalhos. Enquanto alguns estudos se baseiam, arbitrariamente, em valores de marcadores séricos, como por exemplo ureia, outros usam a classificação de gravidade da LRA e outros, ainda, tomam por base o fator tempo, como por exemplo tempo decorrido desde o diagnóstico da LRA até início da terapia ⁽⁴⁸⁾.

Liu e cols, utilizando dados de estudo observacional e multicêntrico, avaliaram 243 pacientes com LRA submetidos a diferentes modalidades de SRA e encontraram risco

relativo de óbito em 60 dias 1,85 vezes maior associado a início de diálise tardia, definida como níveis de *Blood Urea Nitrogen* (BUN) ≥ 76 mg/dL ⁽⁴⁹⁾.

Em nosso serviço, Nascimento e cols realizaram estudo retrospectivo com 86 pacientes com LRA dialisados por DP e HDI, cujos objetivos foram avaliar a mortalidade e a recuperação da função renal em 30 dias, de acordo com o nível de ureia no momento do início do SRA. Tais autores mostraram menor mortalidade entre os pacientes quando o SRA foi iniciado com valores de ureia sérica < 150 mg/dL em comparação aos dialisados com ureia > 150 mg/dL (taxa de óbito de 39,1% versus 68,9%), bem como maior taxa de recuperação de função renal entre os sobreviventes (71,4% versus 36,8%) ⁽⁵⁰⁾.

Em estudo retrospectivo de 130 pacientes críticos e sépticos com LRA, de forma semelhante, Carl e cols compararam mortalidade de acordo com o nível de BUN no momento do início do SRA (BUN < 100 mg/dL versus BUN ≥ 100 mg/dL). Nos seus resultados, encontraram que diálise tardia (média de BUN 137 mg/dL versus 66 mg/dL grupo dialisado precocemente) foi fator associado a maior risco de óbito em 14 e 28 dias e em até um ano após o SRA ⁽⁵¹⁾.

Outros dois estudos foram delineados conforme a classificação RIFLE ⁽³⁾. No estudo multicêntrico e observacional de Shiao e cols, 98 pacientes cirúrgicos dialisados por terapia contínua ou HDI foram avaliados quanto ao desfecho mortalidade intra-hospitalar. Observou-se maior mortalidade (74,5%) no grupo dialisado tardiamente, isto é, estágios RIFLE-I ou RIFLE-F em comparação ao grupo dialisado precocemente (43,1%) (estágios RIFLE-0 ou RIFLE-R) ⁽⁵²⁾. Contrariamente, Chou e cols mostraram, em estudo retrospectivo com 370 pacientes sépticos, submetidos a terapia dialítica contínua ou HDP, que as taxas de mortalidade intra-hospitalar foram comparáveis entre os grupos SRA

precoce (estágios RIFLE-0 ou RIFLE-R) e tardio (estágios RIFLE-I ou RIFLE-F) (70,8% e 69,7% respectivamente) ⁽⁵³⁾.

Um estudo em andamento denominado IDEAL-ICU (*Initiation of Dialysis Early versus Delayed in the Intensive Care Unit*) tem como objetivo avaliar se o momento do início do SRA tem impacto na mortalidade de pacientes em choque séptico com LRA. Trata-se de estudo multicêntrico, randomizado e controlado que irá comparar pacientes com LRA (estágio RIFLE-F), sépticos, dialisados até 12 horas versus após 48 a 60 horas do diagnóstico e por diferentes modalidades de SRA ⁽⁵⁴⁾.

Baseando-se no fator tempo, trabalho publicado em 2013 avaliou pacientes críticos, sendo a maioria com diagnóstico de sepse (80% dos casos) e comparou 64 pacientes submetidos a HDP ou HDI em até 24 horas (grupo precoce) versus 86 pacientes dialisados depois de 24 horas (grupo tardio) do diagnóstico de LRA estágio 3 pelo critério AKIN. O resultado encontrado foi menor mortalidade intra-hospitalar no grupo precoce (51,5% versus 77,9%) ⁽⁵⁵⁾.

Wald e cols publicaram recentemente resultados do piloto de um trabalho multicêntrico, randomizado e controlado em que compararam início de SRA acelerado (48 pacientes), definido como até 12 horas após a inclusão do paciente no estudo versus SRA padrão (52 pacientes), indicado no momento em que o paciente apresentasse critérios absolutos para tal. Foram incluídos pacientes com LRA estágio 2 (AKIN) e nível sérico de NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) maior ou igual a 400 ng/mL, na ausência de indicações de urgência para início do SRA. Tais autores encontraram mortalidade em 90 dias semelhante nos dois grupos (38% e 37% respectivamente); entretanto, observaram que 25% dos pacientes randomizados para o grupo SRA padrão recuperaram função renal ou mantiveram função renal sem necessitar de início de SRA ⁽⁵⁶⁾.

Em pacientes com LRA associada a sepse o momento da indicação do SRA ainda permanece incerto. Alguns autores tentaram iniciar a terapia de forma bastante precoce, antes mesmo da LRA estabelecida, como tratamento para a fase inicial do choque séptico. O alvo da terapia seria a remoção de mediadores inflamatórios, com possível redução do dano inflamatório aos órgãos (chamada terapia imunomoduladora), através de hemofiltração contínua. Os resultados foram discordantes entre os estudos e, até o momento, esta não é uma prática recomendada ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Com relação à dose de diálise, ela pode ser definida a partir da quantificação de um dado marcador ou soluto removido do paciente ⁽⁶⁰⁾. Ricci e cols descrevem o conceito de dose quanto a eficiência, intensidade e eficácia. Eficiência representaria o *clearance* instantâneo (“*K*”), isto é, volume de sangue depurado de um dado soluto; intensidade seria o produto do *clearance* pelo tempo (“*Kt*”) e eficácia, o *clearance* fracional do soluto em relação ao seu volume de distribuição (“*Kt/V*”) ⁽⁶¹⁾.

Para pacientes com DRC no estágio 5, a medida de dose é realizada pelo cálculo do *single pool Kt/V* (spKt/V) e, segundo evidências da literatura, é clara a relação inversa entre dose de diálise e mortalidade, de forma que a dose alvo mínima recomendada é de 1,2 por sessão para pacientes submetidos a três sessões semanais de hemodiálise em programa para DRC e considerados estáveis do ponto de vista clínico, metabólico e nutricional ⁽⁶²⁾.

No cenário da LRA, quantificar e determinar a dose alvo de diálise é mais difícil. Ao se referir à adequação do SRA nas modalidades de terapias intermitentes (HDI e HDP), a maioria dos estudos utiliza a ureia como marcador, enquanto soluto acumulado e removido, devido à sua estabilidade, alta concentração e facilidade em ser medida e a equação do Kt/V, segundo o modelo estabelecido da cinética da ureia, para o cálculo de

dose ^(28,29,34,63-65). Além disto, outro fator utilizado para esta quantificação é a frequência da terapia (número de sessões realizadas por semana) e, neste sentido, alguns estudos utilizam a associação Kt/V e frequência, valendo-se do Kt/V semanal ^(29,33,66).

O cálculo do Kt/V tem por base as alterações na concentração de ureia sérica antes e após a terapia e, assim, mede indiretamente a remoção de ureia. É consenso que as condições clínicas dos pacientes com LRA, especialmente daqueles em estado crítico, interferem de forma direta nos resultados do Kt/V fornecido. Isto ocorre por motivos relacionados à terapia (coagulação do sistema, recirculação no acesso vascular, interrupção do procedimento por motivos diversos, entre outros), bem como ao paciente. O principal deles é a variação da distribuição de ureia entre os compartimentos corporais (tecidos e sangue), consequência das diferenças de perfusão dos tecidos, com sequestro relativo da ureia no espaço intracelular (chamado de equilíbrio entre os compartimentos), acarretando redução da eficácia na sua remoção durante a terapia ⁽⁶⁷⁾.

Neste sentido, em 2007, Schiffli e cols demonstram diferença significativa entre Kt/V prescrito ($1,28 \pm 0,07$) e real fornecido ($0,89 \pm 0,04$) em pacientes sépticos submetidos a HDI e observaram que nenhum dos pacientes em suporte vasopressor recebeu a dose prescrita, concluindo que o estado de gravidade clínica do paciente interfere na dose de diálise recebida ⁽⁶⁸⁾.

Na HDP, devido ao maior tempo de duração da terapia quando comparada a HDI, há mais tempo para ocorrer o equilíbrio entre os compartimentos, levando a menor diferença na distribuição da ureia e melhor eficácia na sua remoção, o que pode ser confirmado com os estudos envolvendo esta modalidade, nos quais o Kt/V obtido foi em torno de 1,0 a 1,4 ^(29,31,63,69-71).

Em relação à associação entre dose de diálise e sobrevida, Paganini e cols, em 1996, avaliando pacientes submetidos a HDI, relataram que maiores doses de diálise foram associadas a menor mortalidade para grupo de pacientes estratificados como tendo probabilidade intermediária de óbito ⁽⁷²⁾. Em 2002, Schiffel e cols mostraram menores taxas de mortalidade no grupo de pacientes dialisados diariamente (e, portanto, mais intensivamente) em comparação àqueles submetidos a sessões em dias alternados (Kt/V semanal de $5,8 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,6$) ⁽⁶⁶⁾.

Em 2011, em estudo retrospectivo de pacientes com LRA submetidos a HDI realizado em nosso serviço, nós comparamos sobrevida em relação à dose de diálise e mostramos melhores curvas de sobrevida entre pacientes menos graves (não sépticos ou não oligúricos) que receberam maiores doses de hemodiálise. Foram avaliados 42 pacientes no grupo sem sepse e 45 pacientes no grupo sem oligúria. Em ambos, a mortalidade foi menor entre os que receberam maior Kt/V semanal (Kt/V de $6,1 \pm 0,7$ no grupo sem sepse e $6,6 \pm 0,5$ no grupo sem oligúria) ^(73,74).

Sobre a HDP, os estudos são escassos. O estudo HANDOUT (*Hannover Dialysis Outcome study*) comparou sobrevida e recuperação de função renal de pacientes com LRA submetidos a HDP padrão (75 pacientes) versus intensa (81 pacientes), definidas de acordo com o nível de ureia sérica pré sessão (120 a 150mg/dL versus 90mg/dL), não havendo diferença entre os grupos depois de 28 dias de seguimento (taxas de sobrevida de 61,3% no grupo HDP padrão versus 55,6% no grupo HDP intensa e taxas de recuperação de função de 63% versus 60%) ⁽⁷⁵⁾.

De forma semelhante, dois grandes estudos multicêntricos incluindo pacientes críticos, dialisados por terapia contínua ou HDP, avaliaram a relação entre intensidade do

SRA (no caso da HDP definida de acordo com o número de sessões por semana) e mortalidade e também não encontraram benefício com terapia mais intensa ^(71,76).

Revisão sistemática e meta-análise publicada em 2010 também concluiu que não há evidência para afirmar que diálise mais intensa reduz mortalidade ou dependência de terapia renal substitutiva (TRS), inclusive quando avaliado subgrupo de pacientes sépticos e subgrupo por modalidade de terapia (contínua ou intermitente), com ressalva para a heterogeneidade estatística do estudo, citada como uma das suas limitações ⁽⁷⁷⁾.

Em pacientes com LRA associada a sepse, alguns estudos foram conduzidos para investigar o impacto da terapia mais intensa, com uso de altos volumes de hemofiltração contínua, na sobrevida dos pacientes.

O IVOIRE (*High Volume in Intensive Care*) foi um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, que avaliou 137 pacientes com LRA e choque séptico submetidos a hemofiltração de alto volume (70 mL/Kg/h) versus hemofiltração em dose padrão (35 mL/Kg/h). Ao analisar a mortalidade em 28 dias, não foi encontrado benefício da terapia mais intensa (37,9% versus 40,8% respectivamente) ⁽⁷⁸⁾. Outro estudo e uma meta-análise recentes também tiveram resultados semelhantes e não evidenciaram nenhum impacto do uso de altos volumes de hemofiltração contínua em termos de sobrevida para estes pacientes ^(79,80).

Desta forma, pode-se reafirmar que ainda não existe consenso em relação a diversos aspectos do SRA na LRA, em especial na LRA associada a sepse. Assim, o que direciona a decisão sobre a escolha do método de diálise são a experiência do nefrologista, as condições clínicas do paciente no momento da indicação e a disponibilidade das

diferentes modalidades nos serviços, desde que a terapia seja realizada de forma a atender às necessidades individuais do paciente ^(63,81).

Com relação ao momento ideal para se iniciar o SRA em pacientes com LRA, alguns estudos sugerem que o retardo na sua indicação tem sido associado a piores desfechos. Entretanto, os critérios utilizados para esta definição são diferentes entre os estudos, determinando uma grande variação na prática clínica ⁽⁴⁸⁾. Além disto, são escassos os trabalhos que avaliaram exclusivamente a LRA associada a sepse ⁽²²⁾.

De forma semelhante, os dados da literatura também mostram que o cálculo da dose de diálise na LRA não está padronizado, é prática pouco comum e frequentemente inclui populações não homogêneas (por exemplo, pacientes sépticos e não sépticos) ^(26,30,60,82).

Deste modo, novos estudos são necessários para avaliar alguns aspectos envolvendo o SRA em LRA, especialmente aqueles relacionados ao paciente com sepse.

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivos avaliar a sobrevida de pacientes com LRA associada a sepse, submetidos a hemodiálise prolongada (HDP), de acordo com o momento da indicação da diálise e com a dose de diálise recebida.

3. Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Trata-se de análise retrospectiva de uma coorte de pacientes com diagnóstico de LRA, em SRA, acompanhados diariamente pelo grupo de LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e Serviço de Nefrologia do Hospital Estadual Bauru (HEB), no período de abril de 2008 a outubro de 2014.

Foram avaliados pacientes críticos, internados em UTI, com diagnóstico de LRA AKIN 3 associada a sepse, em uso de droga vasoativa e submetidos a pelo menos 2 sessões completas de HDP como modalidade inicial de SRA.

Foram excluídos pacientes:

- menores de 18 anos de idade;
- com diagnóstico de LRA de outras etiologias que não associada a sepse;
- transplantados renais;
- com creatinina basal prévia $> 1,4$ mg/dL ou sem informação sobre creatinina basal;
- submetidos a menos de 2 sessões de HDP completas conforme prescrição médica.

Desta forma, foram excluídos, da análise final, pacientes muito graves com grande risco de morte, independente da terapia.

O diagnóstico de sepse foi dado pelo médico intensivista.

O diagnóstico de LRA, o motivo da indicação do SRA, bem como o momento da sua indicação e a prescrição dialítica foram determinados pela equipe de nefrologistas que assistiu o paciente.

3.2 Métodos

Todas as informações foram coletadas dos livros de registro de pacientes acompanhados pela equipe de nefrologia de cada centro, folhas de prescrição dialítica e sistema informatizado de laboratório dos dois serviços. Depois, os dados foram transferidos para ficha elaborada para o estudo (anexo 1).

3.2.1 Dados clínicos e laboratoriais

Na primeira avaliação do nefrologista foram registrados dados demográficos (idade, sexo, peso, altura), motivo da internação em UTI (patologia clínica ou cirúrgica), índices prognósticos (APACHE II calculado pelo médico intensivista e ATN-ISS⁽⁸³⁾, específico para LRA, calculado pelo nefrologista), diagnóstico etiológico da LRA, débito urinário (DU) (mL/Kg/h) em 24 horas, creatinina sérica basal, creatinina sérica no dia da avaliação e classificação do estágio da LRA segundo AKIN⁽⁴⁾.

No momento da indicação do SRA foram registrados dados relativos a ventilação mecânica, dose de noradrenalina em uso, pressão arterial sistólica e diastólica, balanço hídrico (BH) nas últimas 24 horas, débito urinário (mL/Kg/h) nas últimas 24 horas, creatinina, ureia, potássio e bicarbonato séricos e motivo da indicação do SRA.

3.2.2 Definição e classificação da Lesão Renal Aguda

O diagnóstico e a classificação da gravidade da LRA foram definidos segundo os critérios AKIN ⁽⁴⁾.

Para o estudo, também foram adotadas as seguintes definições:

- Creatinina sérica basal: considerada a menor creatinina sérica no período de até 3 meses antes do diagnóstico de LRA.

A limitação do período de até 3 meses para definir o valor da creatinina basal foi baseada no fato de que quanto mais antigo o resultado da creatinina disponível, menor a chance de que ela reflita verdadeiramente a função renal basal antes do episódio de LRA ⁽⁸⁴⁾.

- Pacientes portadores de DRC: aqueles com creatinina sérica basal >1,4mg/dL.

Esta definição de DRC foi utilizada considerando a classificação da LRA estágio 3 segundo AKIN. Este valor de corte foi utilizado por ser o maior valor passível de ser multiplicado por 3 e determinar a classificação no estágio 3 da LRA por este critério e não pelo critério da elevação de 0,5mg/dL na creatinina de pacientes com creatinina basal acima de 4mg/dL ^(55,85).

Diariamente, da primeira avaliação do nefrologista até o início do SRA, houve registro referente a débito urinário (mL/Kg/h) em 24 horas e creatinina sérica, de forma que para o estudo, foi definido, retrospectivamente:

- o dia em que foi atingido o estágio 3 da LRA segundo AKIN;
-

- por qual(is) critério(s), isto é, creatinina sérica e/ou débito urinário;
- o tempo desde o diagnóstico do estágio 3 até o início do SRA.

Ainda, tendo como base o pior critério apresentado pelo paciente no dia em que foi atingido o estágio AKIN 3, para o estudo, os pacientes foram denominados da seguinte forma:

- **Não oligúricos:** pacientes classificados no estágio AKIN 3 apenas pela presença de alteração na creatinina sérica;
- **Oligúricos:** pacientes classificados no estágio AKIN 3 pela presença de redução no DU, associada ou não a alteração na creatinina sérica.

3.2.3 Dados do Suporte Renal Agudo

Após iniciado o SRA também foram registrados, diariamente, dados referentes à prescrição de diálise como filtro utilizado, fluxos de sangue e de dialisato, tempo de duração da sessão e volume de ultrafiltrado por sessão e resultados de exames laboratoriais como ureia sérica pré e pós sessão, creatinina sérica e bicarbonato sérico pré sessão.

As sessões de hemodiálise foram realizadas segundo protocolos seguidos nos dois serviços do estudo, nos quais são utilizadas máquinas de hemodiálise de proporção, capilar de acetato de celulose e realizadas sessões diárias (6 vezes por semana), com prescrição de banho e de ultrafiltração individualizados, de acordo com as necessidades do paciente. A HDP foi realizada com fluxo de sangue de 200ml/min e de dialisado de 300ml/min e tempo de duração de 6 a 10 horas. Pacientes que evoluíram com estabilidade hemodinâmica e sem

uso de droga vasoativa foram mudados de método para hemodiálise intermitente, realizada com fluxo de sangue de 300 a 350ml/min e de dialisado de 500ml/min e tempo de duração de 3 horas e meia a 5 horas. Durante o tratamento, conforme mudança no padrão hemodinâmico, os pacientes foram transicionados entre as duas modalidades.

3.2.4 Momento da indicação do Suporte Renal Agudo

Foi calculado o tempo transcorrido do momento em que foi atingido o estágio 3 da LRA segundo AKIN até o início do SRA e, depois, os pacientes foram divididos em 2 grupos:

- **SRA precoce:** pacientes com início de terapia **até 24 horas** após atingido estágio 3 da LRA;
- **SRA tardio:** pacientes com início de SRA **depois de 24 horas** após atingido estágio 3 da LRA.

3.2.5 Avaliação segundo a dose de diálise

Foi calculado o spKt/V recebido em cada sessão de acordo com a fórmula de Daugirdas de segunda geração ⁽⁶⁴⁾ (anexo 2) e depois calculada a média aritmética de spKt/V recebido por paciente. Este valor foi então multiplicado por 6, de modo a obter o spKt/V semanal de cada um dos pacientes estudados.

A seguir, os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com dose de diálise semanal recebida em:

- **SRA intenso:** spKt/V semanal **igual ou acima** da média calculada para a população de pacientes;
- **SRA menos intenso:** spKt/V semanal **inferior à média** calculada para a população de pacientes.

3.2.6 Desfecho

O desfecho estudado foi mortalidade intra-hospitalar e o período de sobrevida foi calculado do início do SRA até o dia do óbito ou até o dia da alta hospitalar.

Este desfecho foi avaliado para a população geral, bem como para os subgrupos divididos segundo o momento da indicação do SRA e a dose de diálise recebida conforme descrito acima.

3.3 Considerações éticas

A coleta e a análise dos dados foram realizadas exclusivamente pelo autor do projeto e o estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e do Hospital Estadual Bauru, conforme protocolos:

- Protocolo CEP Botucatu 4047-2011 (anexo 3)
 - Ofício CEP Bauru 071/11 – autorizado em 08-set-2011 (anexos 4 e 5).
-

3.4 Análise estatística

Considerando erro alfa de 5%, poder do estudo de 80%, mortalidade geral da população estudada de 80% e detecção de diferença da taxa de mortalidade entre os grupos de 15%, o tamanho amostral calculado para cada grupo foi de 108 pacientes ⁽⁸⁶⁾.

Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS software versão 20.

As variáveis paramétricas foram descritas como média \pm desvio-padrão e as variáveis não paramétricas, como mediana e intervalo interquartilico.

Para análise das variáveis contínuas, as comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste *t Student* para variáveis paramétricas e teste de *Mann-Whitney* para variáveis não paramétricas. Para a análise das variáveis categóricas, foi usado o teste do *Qui-Quadrado* para comparações entre proporções.

Para avaliação de variáveis relacionadas ao desfecho estudado, foi realizada análise multivariada de Regressão Logística, sem método de seleção de variáveis, incluindo variáveis com $p < 0,20$ e evitando aquelas com colinearidade.

A sobrevida foi avaliada pelo *método de Kaplan-Meier* e realizada a comparação entre os grupos pelo *teste Logrank*.

Em todos os testes realizados, foi considerado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

3.5 Definições

- **ATN-ISS (*Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*)** ⁽⁸³⁾: escore de gravidade específico para pacientes com LRA, calculado no momento da avaliação do paciente pelo Nefrologista, conforme mostrado no anexo 2.

 - **Recuperação de função renal:** foi definida como a ausência de necessidade de diálise, justificada pela presença de diurese superior a 1000mL em 24 horas, sem uso de diuréticos, acompanhada de queda progressiva nos valores séricos de ureia e creatinina (< 100mg/dL e < 4 mg/dL, respectivamente) e sendo:
 - **Recuperação completa de função renal:** pacientes com valores de creatinina próximos aos da creatinina basal (variação de até 0,3mg/dL) no dia da alta hospitalar;

 - **Recuperação parcial da função renal:** pacientes com valores de creatinina acima da basal no dia da alta hospitalar.

 - **Evolução para doença renal crônica (DRC) e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) permanente:** pacientes que não recuperaram a função renal após 30 dias de SRA.

 - **spKt/V:** relação adimensional que representa a depuração fracional de ureia, na qual K representa a depuração de ureia promovida pelo dialisador (em L/hora), baseado na “performance” do mesmo e nos fluxos de sangue e de dialisato durante a sessão; t é o tempo de duração da sessão de diálise (em horas) e V é o volume de distribuição corporal de ureia (em L) (anexo 2).
-

- **Ureia pré-diálise:** medida de ureia (em mg/dL) em amostra de sangue coletado antes do início da sessão de diálise.
 - **Ureia pós-diálise:** medida de ureia em amostra de sangue coletado da linha arterial do sistema ao final da sessão, após 30 segundos de redução do fluxo de sangue para 50mL/min e interrupção do fluxo do dialisato.
-

4. Resultados

No período do estudo, foram avaliados 1404 pacientes com diagnóstico de LRA submetidos a hemodiálise, dos quais 1043 (74,3%) foram excluídos, conforme sumarizado na figura 1.

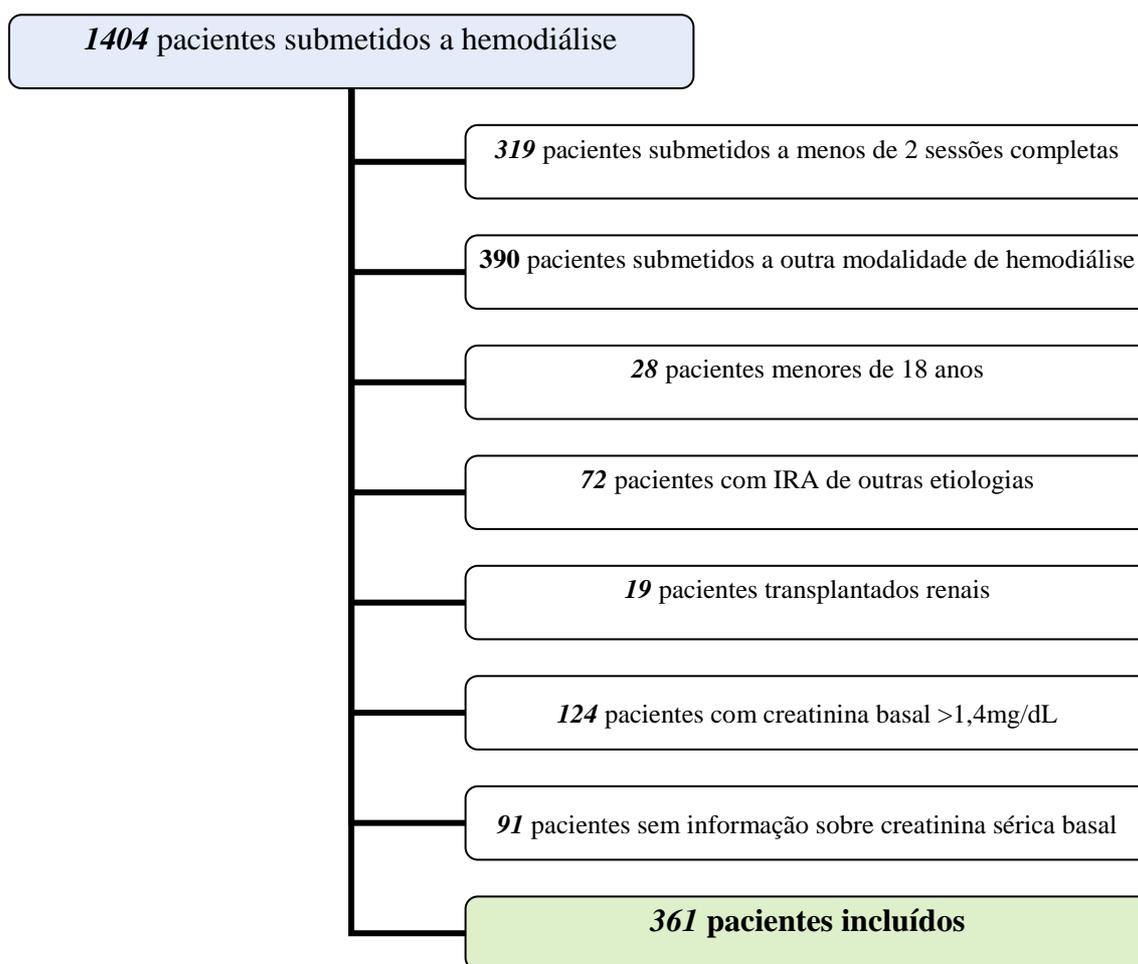


Figura 1 - Pacientes selecionados para o estudo e incluídos na análise dos dados

4.1 Análise da população geral

As características da população estudada são mostradas na tabela 3.

A idade média foi de $59,7 \pm 15,7$ anos. Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (65,6%) e clínicos (70,9%).

No momento do diagnóstico da LRA AKIN 3, 62,1% dos pacientes apresentava oligúria. Em 23,5% dos casos a indicação de SRA foi por hipervolemia, em 10,8% por uremia e, na maioria das vezes (mais de 60%), o SRA teve como indicação a associação de dois ou mais fatores. A indicação de SRA foi tardia em 54% dos casos, tendo como principal motivo o chamado tardio do nefrologista (58% dos casos). A mediana da ureia sérica pré sessão foi de 124,0mg/dL (98,0-151,0) e a média do bicarbonato sérico após 2 sessões de diálise foi de $20,2 \pm 4,0$ mEq/L.

A taxa de mortalidade geral intra-hospitalar foi de 82,5%. Destes pacientes, 91,9% foram a óbito durante o episódio de LRA, 5,1% após recuperação de função renal e antes da alta hospitalar e 3%, após ter evoluído para DRC e iniciado programa de TRS.

Houve recuperação de função renal em 20,4% dos casos e, na maior parte deles (77%), ela foi completa. Evoluíram para DRC e necessidade de TRS permanente 3,6% dos pacientes. A mediana do tempo de seguimento foi de 11,0 dias (5,0-19,5).

Tabela 3. Características clínicas, laboratoriais, dialíticas e evolução de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse submetidos a Hemodiálise Prolongada

N	361
Características demográficas e clínicas no diagnóstico da LRA AKIN 3	
Idade (anos)	59,7 ± 15,7
Sexo masculino (%)	65,6
IMC (Kg/m ²)	24,9 (21,4-27,9)
Pacientes clínicos (%)	70,9
ATN-ISS	0,65 (0,53-0,75)
Cr (mg/dL)	3,2 (2,4-4,2)
DU (mL/Kg/h)	0,28 (0,09-0,66)
Pacientes oligúricos (%)	62,1
Características clínicas e da LRA no SRA	
APACHE II	27,1 ± 6,3
Pacientes em VM (%)	87,3
Noradrenalina (mcg/Kg/min)	0,30 (0,15-0,50)
PAS (mmHg)	110,0 (90,0-130,0)
Cr (mg/dL)	3,8 (2,8-4,8)
DU (mL/Kg/h)	0,22 (0,0-0,52)
BH (L)	2,5 (2,0-3,35)
Ur (mg/dL)	169,0 (120,0-227,5)
K (mEq/L)	5,0 ± 1,0
Bicarbonato (mEq/L)	16,0 ± 4,7
SRA tardio (%)	54
Características do SRA	
Número sessões/ paciente	6,0 (3,0-11,0)
Tempo de sessão 6h (%)	80,3
Kt/V semanal	6,59 ± 1,6
Desfecho	
Óbito intra-hospitalar (%)	82,5
Tempo seguimento SRA até óbito (dias)	7,0 (4,0-12,0)
Recuperação função renal (%)	20,4
Cr alta hospitalar (mg/dL)	1,0 (0,8-1,2)
Tempo seguimento SRA até a alta (dias)	43,0 (28,0-55,5)

IMC – índice de massa corporal; ATN-ISS - *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; Cr – creatinina sérica; DU – débito urinário; VM – ventilação mecânica; PAS – pressão arterial sistólica; BH – balanço hídrico; Ur – ureia sérica; K – potássio sérico; SRA – suporte renal agudo
 Dados apresentados em %, média ± desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico

4.2 Análise da população de acordo com desfecho

No grupo dos pacientes que evoluiu para óbito foram observados maior média de idade ($61,1 \pm 14,8$ versus $53,1 \pm 18,3$ anos; $p=0,002$) e ATN-ISS maior (0,65 versus 0,60; $p=0,002$).

No grupo não óbito, a mediana da creatinina sérica no momento da indicação do SRA foi maior, 4,4mg/dL (3,5-5,5) versus 3,6mg/dL (2,8-4,6), com $p<0,001$ e houve tendência a maior débito urinário (DU) no momento da indicação do SRA (0,3 versus 0,2mL/Kg/h; $p=0,05$).

Houve diferença estatística entre os grupos com relação a proporção de pacientes oligúricos (66,4% no grupo óbito e 41,3% no grupo não óbito; $p<0,001$) e mais indicação tardia de SRA no grupo óbito, com tendência à diferença estatística (56,4% no grupo óbito e 42,9% no grupo não óbito; $p=0,05$).

O Kt/V semanal foi semelhante entre os grupos ($6,6 \pm 1,7$ no grupo óbito e $6,5 \pm 1,2$ no grupo não óbito; $p=0,868$).

Estes dados são mostrados na tabela 4.

Tabela 4. Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a mortalidade intra-hospitalar

	Óbito (N= 298)	Não óbito (N=63)	p-valor
Idade (anos)	61,1 ± 14,8	53,1 ± 18,3	0,002*
Sexo masculino (%)	65,8	65,1	0,916
IMC (Kg/m ²)	26,2 ± 7,1	26,7 ± 5,9	0,116
Pacientes clínicos (%)	70,8	71,4	0,921
ATN-ISS	0,65 (0,54-0,76)	0,60 (0,47-0,69)	0,002*
APACHE II	27,4 ± 6,3	25,8 ± 6,0	0,077
Pacientes em VM SRA (%)	88,3	82,5	0,216
Noradrenalina SRA (mcg/Kg/min)	0,37 ± 0,29	0,38 ± 0,31	0,832
PAS SRA (mmHg)	110,8 ± 22,7	117,7 ± 27,5	0,079
Cr SRA (mg/dL)	3,6 (2,8-4,6)	4,4 (3,5-5,5)	<0,001*
Ur SRA (mg/dL)	178,1 ± 72,7	176,0 ± 88,2	0,861
DU SRA (mL/Kg/h)	0,2 (0,0-0,52)	0,3 (0,08-0,7)	0,050
BH SRA (L)	2,7 (2,0-3,5)	2,25 (1,1-3,0)	0,123
Pacientes oligúricos (%)	66,4	41,3	<0,001*
SRA tardio (%)	56,4	42,9	0,050
Tempo de sessão 6h (%)	79,2	85,7	0,237
Kt/V semanal	6,6 ± 1,7	6,5 ± 1,2	0,868
Tempo seguimento (dias)	7,0 (4,0-14,0)	43,0 (28,0-56,0)	<0,001*

IMC – índice de massa corporal; ATN-ISS - *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; VM – ventilação mecânica; SRA – suporte renal agudo; PAS – pressão arterial sistólica; Cr – creatinina sérica; Ur – ureia sérica; DU – débito urinário; BH – balanço hídrico

Dados apresentados em %, média ± desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico

* p <0,05

A análise multivariada mostrou que idade (OR=1,03; $p<0,001$), indicação tardia de SRA (OR=1,91; $p=0,033$) e oligúria (OR=2,83; $p=0,001$) foram variáveis associadas ao maior risco de óbito, enquanto maior valor de creatinina sérica na indicação do SRA (OR=0,86; $p=0,048$) foi fator de proteção, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação dos fatores associados ao desfecho de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com Análise Multivariada de Regressão Logística sem método de seleção de variáveis

	df	p-valor	OR	95% C.I. for OR	
				Lower	Upper
Idade	1	0,000*	1,033*	1,015	1,052
VM	1	0,215	1,677	0,740	3,797
PAS	1	0,204	0,992	0,981	1,004
Cr SRA	1	0,048*	0,866*	0,751	0,999
Indicação tardia SRA	1	0,033*	1,915*	1,053	3,484
Oligúria	1	0,001*	2,837*	1,552	5,184
Constant	1	0,888	0,855		

VM – ventilação mecânica; PAS – pressão arterial sistólica; Cr – creatinina sérica; SRA – suporte renal agudo

* $p < 0,05$

4.3 Análise de subgrupos

4.3.1 Avaliação de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo

Na tabela 6 estão os resultados das comparações entre os grupos SRA precoce e tardio.

A média de idade foi semelhante nos dois grupos, sendo que no grupo precoce a proporção de pacientes do sexo masculino foi maior (71,7% versus 60,5%; $p=0,026$).

A mediana da creatinina sérica no momento da indicação do SRA foi menor no grupo precoce (3,6 versus 3,9mg/dL; $p=0,012$), e o débito urinário, maior (0,27 versus 0,19mL/Kg/h; $p=0,009$). Não houve diferença entre os grupos com relação a ureia sérica no momento da indicação do SRA.

Houve tendência a diferença estatística com maior proporção de pacientes com diagnóstico de oligúria no grupo SRA precoce (67,5% versus 57,4%; $p=0,05$) e este grupo recebeu menor dose de diálise (Kt/V) semanal (média de $6,3 \pm 1,6$ versus $6,8 \pm 1,7$; $p=0,014$).

Os pacientes do grupo tardio tiveram maior mortalidade intra-hospitalar em relação ao grupo SRA precoce, com tendência a diferença estatística (86,2% versus 78,3%; $p=0,05$).

Tabela 6. Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo

	Precoce (N=166)	Tardio (N=195)	p-valor
Idade (anos)	58,3 ± 16,4	60,9 ± 15,1	0,224
Sexo masculino (%)	71,7	60,5	0,026*
IMC (Kg/m ²)	25,9 ± 6,3	26,5 ± 7,3	0,626
Pacientes clínicos (%)	72,3	69,7	0,596
ATN-ISS	0,63 (0,54-0,72)	0,66 (0,51-0,77)	0,178
APACHE II	27,1 ± 6,4	27,0 ± 6,2	0,886
Pacientes em VM SRA (%)	89,2	85,6	0,318
Noradrenalina SRA (mcg/Kg/min)	0,30 (0,15-0,50)	0,30 (0,15-0,50)	0,464
PAS SRA (mmHg)	113,6 ± 24,6	110,6 ± 22,9	0,252
Cr SRA (mg/dL)	3,6 (2,7-4,6)	3,9 (3,1-5,0)	0,012*
Ur SRA (mg/dL)	174,7 ± 80,3	180,2 ± 71,4	0,514
DU SRA (mL/Kg/h)	0,27 (0,08-0,62)	0,19 (0,0-0,46)	0,009*
BH SRA (L)	2,2 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,5)	0,136
Pacientes oligúricos (%)	67,5	57,4	0,050
Tempo de sessão 6h (%)	82,5	78,5	0,332
Kt/V semanal	6,3 ± 1,6	6,8 ± 1,7	0,014*
Óbito (%)	78,3	86,2	0,050
Tempo seguimento (dias)	9,5 (5,0-19,0)	9,0 (4,0-18,7)	0,309

IMC – índice de massa corporal; ATN-ISS - *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; VM – ventilação mecânica; SRA – suporte renal agudo; PAS – pressão arterial sistólica; Cr – creatinina sérica; Ur – ureia sérica; DU – débito urinário; BH – balanço hídrico

Dados apresentados em %, média ± desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico

* p <0,05

As curvas de sobrevida dos grupos estudados estão expostas nas figuras 2.1, 2.2 e 2.3.

Não houve diferença na sobrevida dos pacientes dos grupos SRA precoce e SRA tardio (p=0,12).

Quando subdivididos de acordo com a presença ou ausência de oligúria, foi observada melhor sobrevida no subgrupo de pacientes oligúricos submetidos a SRA precocemente ($p=0,016$).

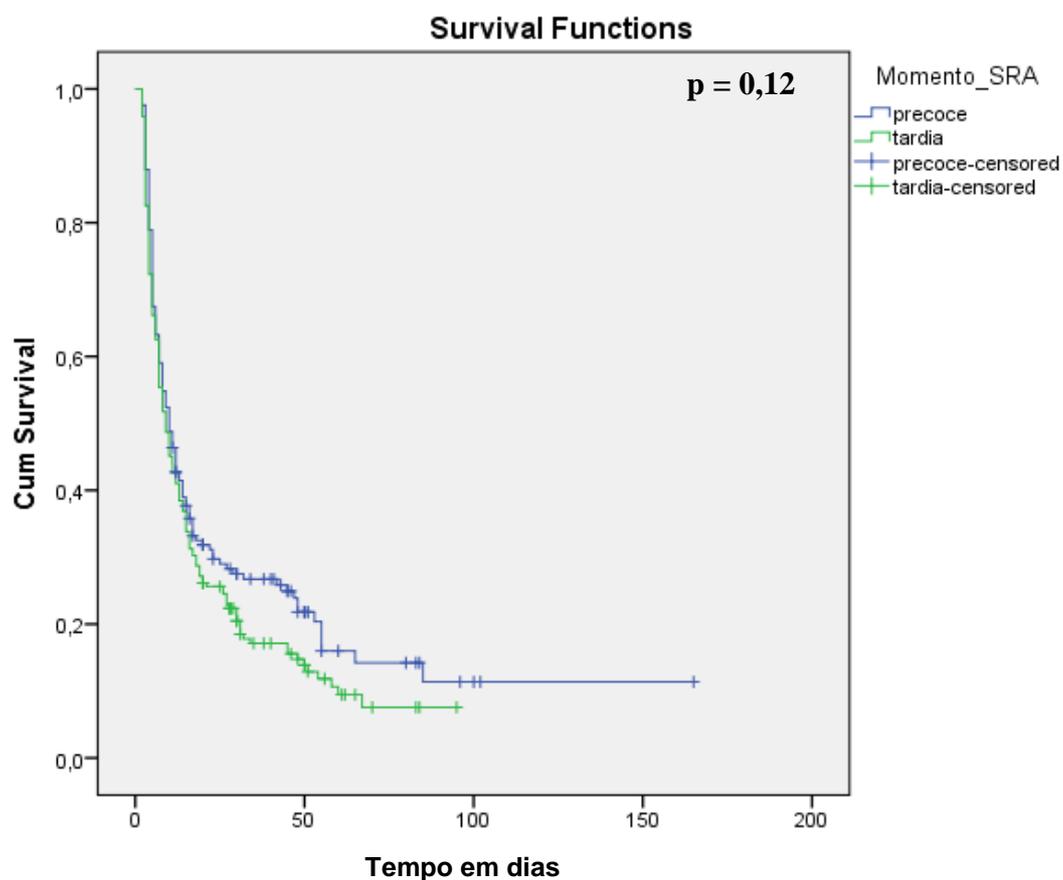


Figura 2.1. Curva de sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo

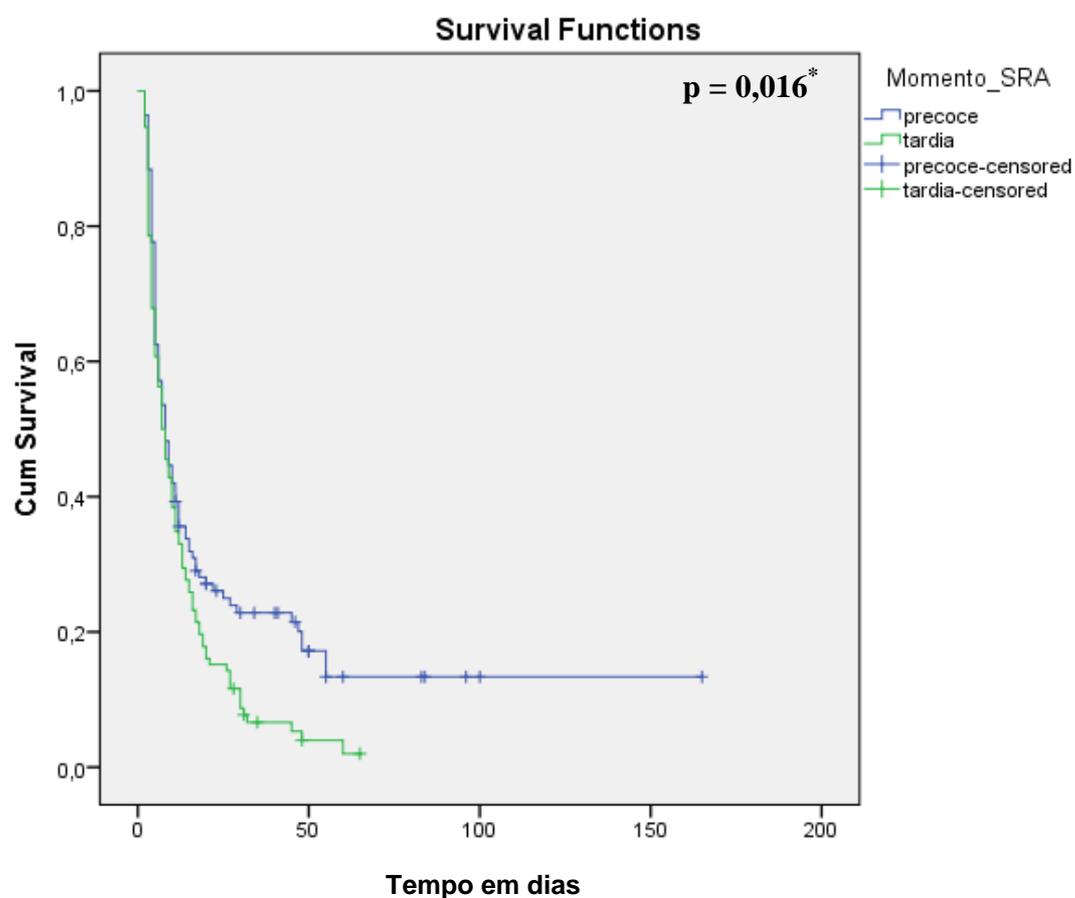


Figura 2.2. Curva de sobrevivência de pacientes oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo
* $p < 0,05$

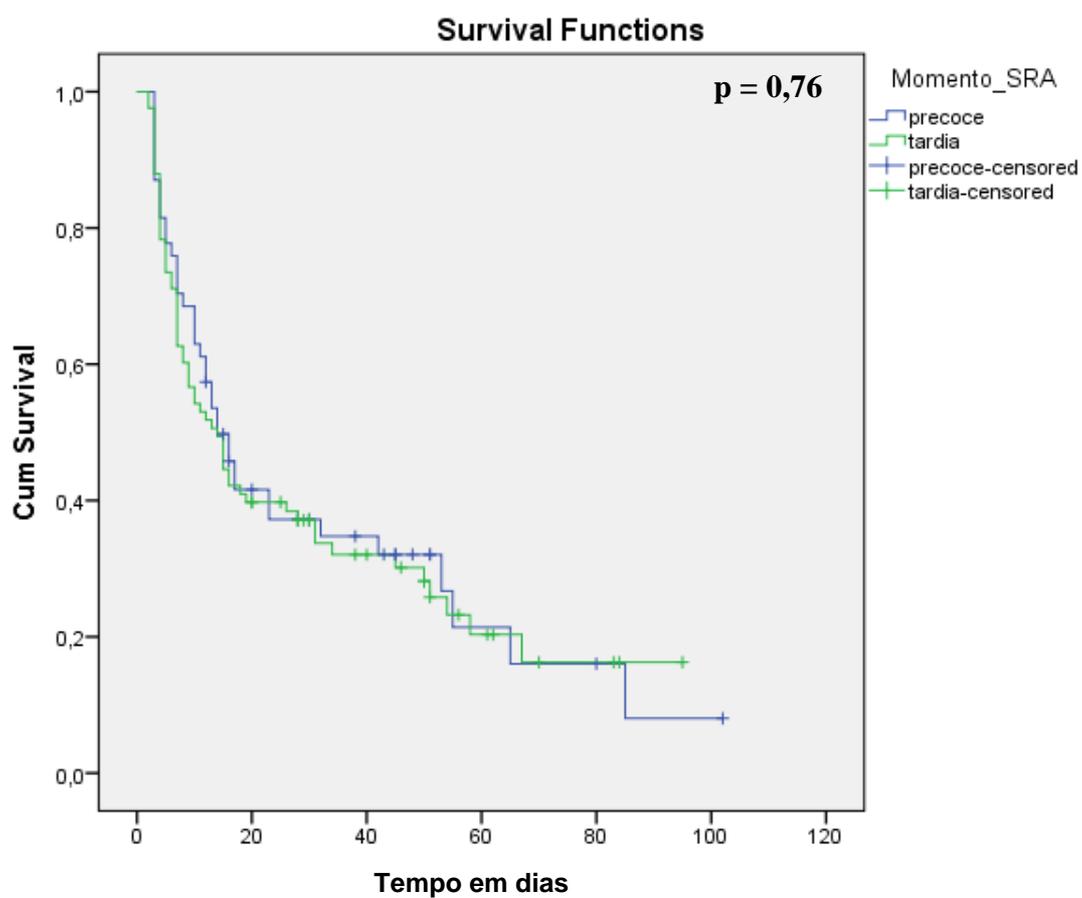


Figura 2.3. Curva de sobrevida de pacientes não oligúricos, com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com o momento da indicação do Suporte Renal Agudo

4.3.2 Avaliação de acordo com a dose de diálise recebida

Os resultados das comparações entre os grupos que receberam maior (SRA intenso) e menor (SRA menos intenso) dose estão expostos na tabela 7.

No grupo SRA intenso a média de idade foi maior quando comparado ao grupo SRA menos intenso ($61,3 \pm 16,2$ versus $58,3 \pm 15,2$ anos; $p=0,002$), o mesmo ocorrendo em relação às internações clínicas (76,9% versus 65,6%; $p=0,018$), enquanto a proporção de pacientes do sexo masculino foi menor (52,7% versus 77,1%; $p<0,001$).

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos índices prognósticos ATN-ISS e APACHE II. A mediana da dose de noradrenalina no momento do SRA foi significativamente menor no grupo SRA menos intenso (0,25 versus 0,32mcg/Kg/min; $p=0,034$) e a proporção de pacientes dialisados com tempo prescrito de sessão de 6 horas foi maior neste mesmo grupo (87% versus 72,8%; $p=0,01$).

A mediana da creatinina sérica no momento da indicação do SRA foi menor no grupo SRA intenso (3,6 versus 3,9mg/dL; $p=0,032$).

As taxas de mortalidade intra-hospitalar não foram diferentes entre os grupos (82,8% no grupo SRA menos intenso e 82,2% no grupo SRA intenso; $p=0,888$).

Tabela 7. Características clínicas, laboratoriais e dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida

	SRA menos intenso (N= 192)	SRA intenso (N=169)	p-valor
Idade (anos)	58,3 ± 15,2	61,3 ± 16,2	0,002*
Sexo masculino (%)	77,1	52,7	<0,001*
IMC (Kg/m ²)	27,4 ± 7,6	24,9 ± 5,7	0,116
Pacientes clínicos (%)	65,6	76,9	0,018*
ATN-ISS	0,64 (0,51-0,73)	0,66 (0,54-0,75)	0,137
APACHE II	27,5 ± 6,3	26,6 ± 6,2	0,077
Pacientes em VM SRA (%)	87,5	87	0,883
Noradrenalina SRA (mcg/Kg/min)	0,25 (0,15-0,50)	0,32 (0,17-0,50)	0,034*
PAS SRA (mmHg)	115,5 ± 24,9	108,1 ± 21,6	0,079
Cr SRA (mg/dL)	3,9 (3,2-4,9)	3,6 (2,7-4,7)	0,032*
Ur SRA (mg/dL)	175,2 ± 68,5	180,8 ± 83,0	0,861
DU SRA (mL/Kg/h)	0,24 (0,0-0,50)	0,20 (0,0-0,47)	0,306
BH SRA (L)	2,95 (2,0-4,0)	2,40 (1,5-3,0)	0,123
Pacientes oligúricos (%)	59,4	65,0	0,264
SRA tardio (%)	50,0	58,6	0,103
Tempo de sessão 6h (%)	87	72,8	0,010*
Kt/V semanal	5,36 ± 0,96	8,0 ± 1,18	0,009*
Óbito (%)	82,8	82,2	0,888
Tempo seguimento (dias)	10,0 (5,0-19,0)	8,0 (4,0-18,25)	0,186

IMC – índice de massa corporal; ATN-ISS - *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; VM – ventilação mecânica; SRA – suporte renal agudo; PAS – pressão arterial sistólica; Cr – creatinina sérica; Ur – ureia sérica; DU – débito urinário; BH – balanço hídrico

Dados apresentados em %, média ± desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico

* p <0,05

As curvas de sobrevida dos grupos estudados são mostradas nas figuras 3.1, 3.2 e 3.3.

Conforme se observa, não houve diferença na sobrevida dos pacientes dos grupos SRA intenso e menos intenso, mesmo quando subdivididos de acordo com a presença ou ausência de oligúria.

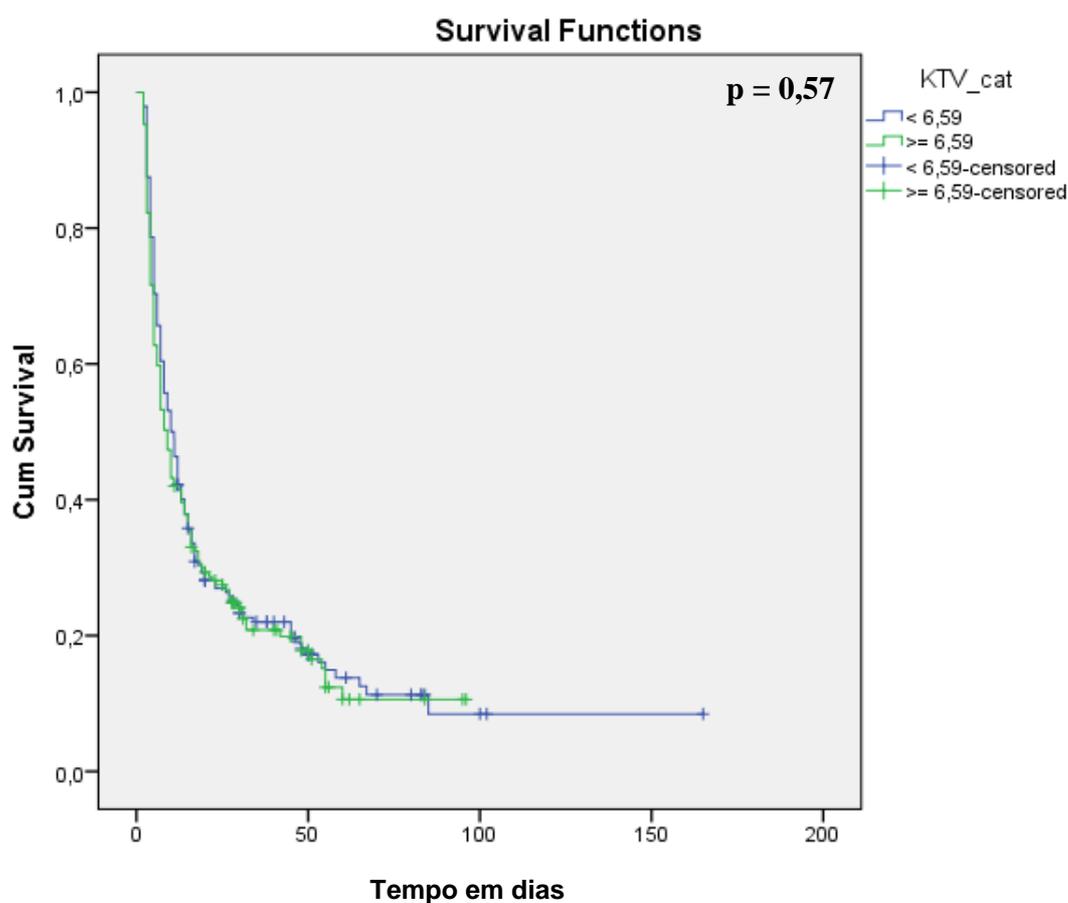


Figura 3.1. Curva de sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida

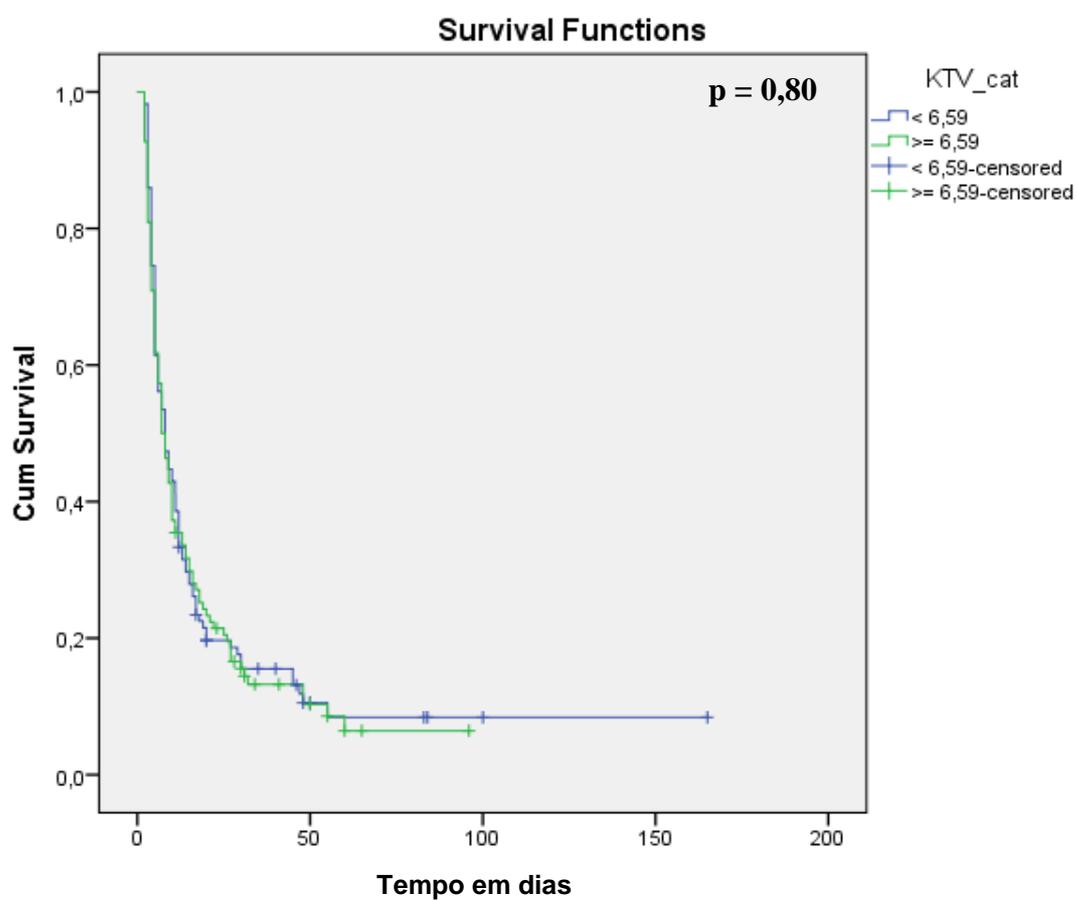


Figura 3.2. Curva de sobrevivência de pacientes oligúricos com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida

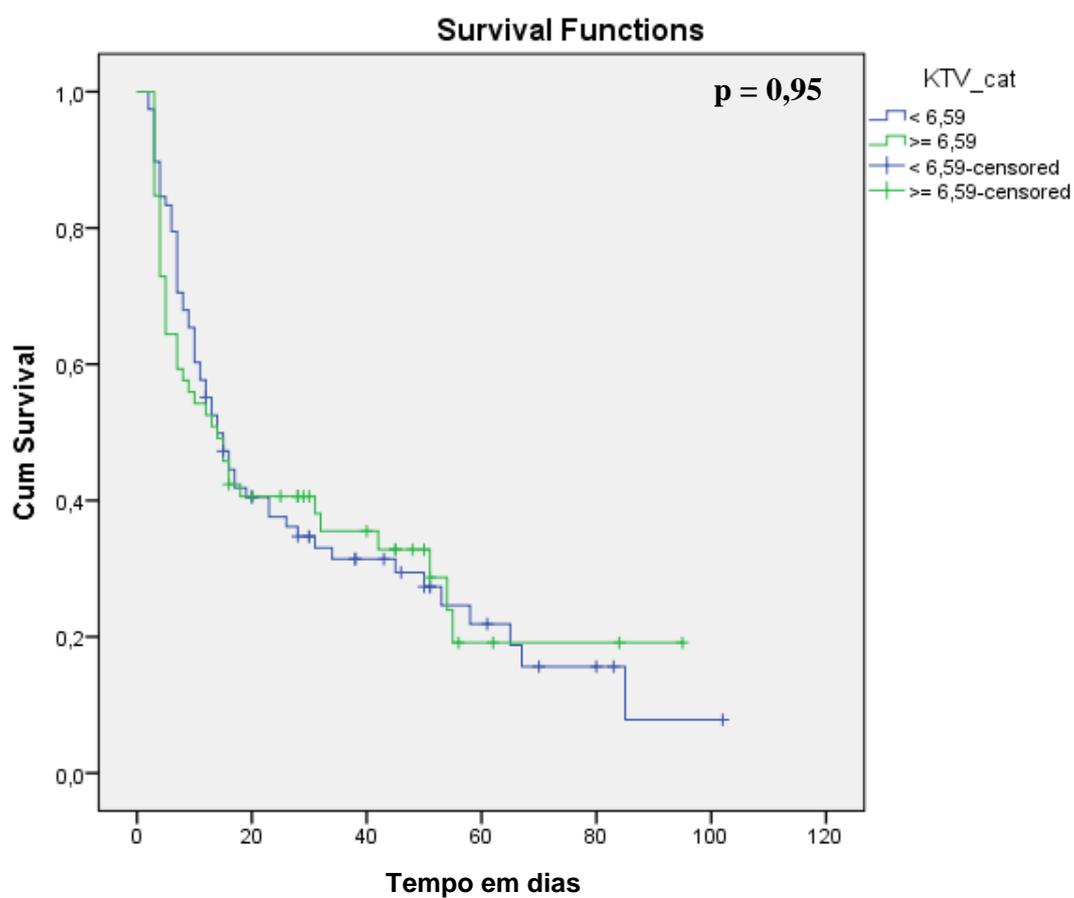


Figura 3.3. Curva de sobrevida de pacientes não oligúricos com Lesão Renal Aguda associada a sepse, submetidos a Hemodiálise Prolongada, de acordo com a dose de diálise recebida

5. Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de pacientes críticos, portadores de LRA associada a sepse, tratados por HDP, de acordo com o momento de indicação da diálise e com a dose de diálise recebida.

Quando um tratamento é avaliado, é preciso tentar definir o momento ideal da sua indicação, assim como a dose da terapia e o efeito desejado. Neste sentido, ao se estudar populações de pacientes com LRA e necessidade de diálise, em especial devido à elevada mortalidade associada à condição, as discussões sobre momento da indicação e dose versus resposta são de extrema relevância, tendo motivado pesquisas sobre o assunto. E, em relação à terapia dialítica na LRA, os diferentes estudos apresentam resultados conflitantes e poucos abordam exclusivamente pacientes com LRA associada a sepse, assim como a modalidade HDP.

Nos dois centros onde foi realizado este estudo, a HDP é o método de SRA mais utilizado para tratar pacientes críticos, em uso de droga vasoativa, tendo já se mostrado capaz de proporcionar adequados controle metabólico e volêmico aos pacientes^(29,31-35,87). Além disto, trata-se de técnica que tem emergido como alternativa acessível, segura e eficiente às terapias contínuas no tratamento de pacientes instáveis hemodinamicamente, porém, ainda avaliada em pequeno número de estudos na literatura e com pequeno número de pacientes^(36,88).

Nesta coorte retrospectiva, foram incluídos 361 pacientes, selecionados segundo os critérios previamente definidos e descritos. É relevante notar que foram incluídos apenas pacientes com LRA AKIN 3, como forma de tentar selecionar população com o mesmo grau de gravidade de LRA, e também pacientes submetidos a pelo menos 2 sessões completas de hemodiálise, com o objetivo de identificar e excluir das análises pacientes

muito graves, que evoluíram para óbito rapidamente, independentemente da terapia instituída.

Além disto, foram excluídos pacientes com DRC, com base em dados da literatura que mostram a presença desta condição como fator de proteção em relação a mortalidade (89-91). Para o estudo, foi definido como portador de DRC paciente com creatinina sérica basal maior do que 1,4mg/dL. Com este valor de corte foi possível excluir possíveis portadores de DRC nos estágios 3 a 5 (92), assim como incluir apenas pacientes com graus de agressão renal comparáveis, de acordo com a velocidade de elevação da creatinina e com o conceito da cinética da creatinina em pacientes com LRA e DRC (85).

Deve ser destacado também que, neste estudo, a definição e o estadiamento da LRA utilizados foram aqueles propostos pelo AKIN (4) e não a definição do KDIGO (2), mais recente, uma vez que o início deste trabalho foi anterior a esta nova publicação.

A população estudada apresentou características demográficas, tais como idade (16,55,68), predomínio de indivíduos do sexo masculino (16,43,55,75) e patologia de base de origem clínica (43) semelhantes às descritas em outros trabalhos na literatura que avaliaram pacientes predominantemente sépticos.

A percentagem de pacientes oligúricos observada também foi similar a de outros estudos (43,55,75), assim como o índice prognóstico ATN-ISS (88). Já o escore APACHE II encontrado foi maior do que o observado no estudo de Leite e cols (55) e menor em relação aos pacientes sépticos dos estudos de Sun e cols (43) e Schiffel e cols (68).

A mortalidade intra-hospitalar observada foi elevada (82,5%) e próxima às taxas de óbito de 72% e 78,3% reportadas em resultados de outros dois trabalhos brasileiros (55,88) que também avaliaram pacientes com LRA associada a sepse e dialisados por HDP. Por

outro lado, o resultado encontrado foi inferior, quando comparado aos dados de estudos de outros países, como o de Sun e cols (46%) e de Faulhaber-Walter e cols (de cerca de 40%)^(43,75). Entretanto, a comparação entre tais resultados deve ser cuidadosa, uma vez que os critérios para diagnóstico de LRA e indicação de SRA, assim como os pacientes incluídos, patologia de base e os desfechos avaliados foram diferentes em cada trabalho.

Neste estudo, a média do Kt/V semanal obtido (6,59) está entre a faixa dos valores reportados (5,8 a 8,4) em outros estudos que avaliaram dose de diálise na HDP, utilizando-se também do Kt/V semanal^(29, 33).

Com relação ao momento da indicação do SRA, assim como no trabalho de Leite e cols, que utilizaram os mesmos critérios para definição dos grupos SRA precoce e SRA tardio, foi observado que em mais de 50% dos casos a indicação de diálise foi tardia (54% neste estudo e 57% no estudo de Leite e cols)⁽⁵⁵⁾. Também foi avaliado que o principal motivo deste atraso no início do SRA foi o chamado tardio do médico nefrologista (58% dos casos). Este fato, segundo descrição na literatura, está relacionado ao reconhecimento tardio da LRA por parte da comunidade médica e parece determinar piores desfechos para os pacientes acometidos em termos de sobrevida e dependência de TRS^(93,94).

Quando os pacientes foram comparados de acordo com a mortalidade intrahospitalar, no grupo que evoluiu para óbito foram observados, com diferença estatística em relação ao grupo não óbito, maior média de idade, maior ATN-ISS, menor creatinina e maior percentagem de pacientes oligúricos. Todos estes resultados encontrados são consistentes e estão de acordo com diversos dados apresentados na literatura.

Idade avançada e oligúria são citados em vários trabalhos como fatores de risco independentes associados com mortalidade⁽⁹⁵⁻⁹⁹⁾. O ATN-ISS é um escore prognóstico

específico para LRA, considerado de fácil reprodutibilidade e um bom preditor de desfecho, segundo diversos autores ^(97,100,101). E, por sua vez, estudos recentes tem mostrado existir relação inversa entre creatinina sérica e mortalidade em pacientes com LRA ^(102,103). Possíveis explicações para isto seriam hemodiluição e menores valores de creatinina sérica em pacientes com menor débito urinário e maior sobrecarga hídrica (ambos, por sua vez, associados a maior mortalidade) ⁽¹⁰⁴⁾, menor massa muscular, comum entre pacientes mais idosos, ou com pior estado nutricional ^(84,102). Esta última hipótese, entretanto, não seria aplicável ao nosso estudo, uma vez que o IMC (índice de massa corporal) foi semelhante entre os grupos.

Na análise multivariada realizada no estudo, maior idade e presença de oligúria foram fatores associados a maior risco de óbito, enquanto maior valor de creatinina sérica foi fator de proteção, reiterando os resultados encontrados na análise univariada.

Além disto, a indicação tardia de SRA também se mostrou fator de risco para óbito, com OR de 1,9. Este resultado foi concordante com outros estudos ^(51,52), em especial ao de Leite e cols, cujo critério utilizado para definição dos grupos diálise precoce versus tardia foi o mesmo deste estudo e que incluiu grande número de pacientes sépticos e dialisados por HDP ⁽⁵⁵⁾. O objetivo do trabalho destes outros autores, entretanto, foi avaliar se este critério utilizado (tempo do diagnóstico da LRA AKIN 3 até o início do SRA) apresentaria associação com mortalidade intra-hospitalar.

Na avaliação comparativa entre os grupos SRA precoce e tardio, foi observado, no grupo precoce, maior percentagem de pacientes do sexo masculino e menor Kt/V semanal recebido. Possivelmente, esta diferença encontrada com menor Kt/V neste grupo tenha relação com o maior número de homens, uma vez que para o cálculo do Kt/V, o “V”

(volume de distribuição de ureia) depende do sexo ⁽⁶⁴⁾, sendo frequentemente maior no sexo masculino.

Já no grupo SRA tardio, foram observados, com diferença estatística, maior creatinina e menor débito urinário, resultados de certa forma coerentes e esperados para o grupo em que a indicação de diálise foi com intervalo de tempo maior após o diagnóstico da LRA AKIN 3. Além disto, houve maior taxa de mortalidade intra-hospitalar neste grupo, com tendência a diferença estatística, apesar de as curvas de sobrevida terem sido semelhantes entre os grupos SRA precoce e tardio.

Entretanto, quando construídas as mesmas curvas de sobrevida para as subpopulações de pacientes a partir do critério presença versus ausência de oligúria, foi observada melhor sobrevida no grupo de pacientes oligúricos submetidos a SRA precoce, com diferença estatística. É relevante destacar que, até o momento, não há estudos que tenham comparado o início precoce versus tardio da terapia dialítica considerando especificamente subpopulação de pacientes oligúricos.

Assim, no presente estudo, mediante o resultado encontrado na análise multivariada, em que a indicação tardia de SRA mostrou-se fator de risco para óbito, e o resultado exposto acima, com melhor sobrevida no subgrupo de pacientes oligúricos dialisados precocemente, é possível afirmar que o momento da indicação do SRA parece ter impacto na sobrevida de pacientes com LRA AKIN 3 associada a sepse e, em especial, aqueles cuja LRA teve como manifestação a redução do débito urinário. Além disto, o débito urinário parece se apresentar como fator determinante na decisão do início da terapia dialítica.

Neste trabalho, também foi observado que a maioria dos pacientes teve o diagnóstico de LRA AKIN 3 a partir do critério de redução no débito urinário, mostrando que este é um importante parâmetro a ser utilizado na classificação da gravidade da LRA e que, se não considerado, possivelmente levaria à classificação dos pacientes em estágios mais leves da LRA. Estes resultados coincidem com as atuais orientações sobre a atenção que deve ser dispensada ao volume urinário tanto para definição quanto para estadiamento da LRA ⁽²⁻⁴⁾, tendo em vista as complicações e implicações prognósticas associadas ao baixo débito urinário ^(96,98,99), em especial na presença de hipervolemia ^(105,106).

É interessante destacar ainda que, neste estudo, não houve diferença entre os grupos precoce e tardio em relação ao valor médio da ureia sérica na indicação do SRA, marcador utilizado como critério definidor de terapia precoce versus tardia em outros trabalhos da literatura ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Desta forma, o estudo aqui apresentado sugere benefício em iniciar precocemente a terapia dialítica, o que não é consenso na literatura, embora muitos trabalhos tenham sido realizados com pequeno número de pacientes e utilizando diferentes metodologias no que se refere a definição de LRA, definição de SRA precoce versus tardio, modalidade de SRA e critérios de inclusão e exclusão de pacientes ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾.

Quando os pacientes foram avaliados de acordo com a dose de diálise recebida, foram observados, no grupo SRA intenso, maior média de idade, maior percentagem de pacientes do sexo feminino e menores valores de creatinina sérica na indicação do SRA. Tais diferenças em relação ao grupo SRA menos intenso, possivelmente, devem-se ao fato de que pacientes com maior idade, assim como mulheres, frequentemente tem menor massa muscular e, como consequência, menor creatinina, assim como menor volume de distribuição de ureia (“V”), determinando um Kt/V maior.

Ainda no grupo SRA intenso, também houve diferença estatística em relação à dose de noradrenalina em uso, que foi maior neste grupo. Este foi, provavelmente, um dos fatores determinantes da existência de uma maior percentagem de pacientes com tempo prescrito de sessão superior a 6 horas neste grupo, já que aumentar o tempo de sessão é uma estratégia frequentemente utilizada para aumentar a tolerância hemodinâmica durante a terapia ⁽³⁰⁾. Por sua vez, o maior tempo de sessão é determinante para se obter maior dose de diálise, uma vez que o “t” (tempo) tem relação direta com o resultado do Kt/V ⁽⁶⁴⁾.

Em relação à mortalidade intra-hospitalar, os resultados foram semelhantes entre os grupos SRA intenso e menos intenso, o mesmo sendo observado após a construção das curvas de sobrevida destes pacientes.

Palevsky e cols e Vesconi e cols, em estudos prospectivos e multicêntricos que avaliaram pacientes submetidos a modalidade HDP, também não encontraram diferença na mortalidade de pacientes submetidos a terapia mais ou menos intensa ^(71,76). Entretanto, em ambos os estudos, a estratégia de diálise intensa foi definida de acordo com a frequência semanal de sessões, enquanto que, no presente trabalho, a definição de diálise intensa proposta considerou a dose de diálise fornecida, calculada através do Kt/V.

No estudo de Palevsky e cols ⁽⁷¹⁾, todavia, a dose de diálise fornecida foi monitorada, encontrando-se Kt/V por sessão de cerca de 1,32 no grupo estratégia intensiva e 1,31 no grupo menos intensiva. Com a frequência semanal de tratamentos descritos em cada grupo (6 e 3, respectivamente), o Kt/V semanal obtido seria de cerca de 7,9 versus 3,9, resultado similar ao obtido no presente estudo para o grupo SRA intenso, mas inferior ao do grupo menos intenso (8,0 e 5,36, respectivamente). Nesta publicação, também foi apresentada análise de probabilidade de óbito em relação a intensidade de diálise em

subgrupo de pacientes sépticos e, novamente, não foi evidenciado benefício da terapia mais intensa.

Schiffl e cols ⁽⁶⁶⁾, por sua vez, ao avaliarem pacientes submetidos a HDI, encontraram menor mortalidade (28% versus 46%) no grupo submetido a terapia mais intensa, isto é, sessões diárias, cujo Kt/V semanal obtido foi de 5,8, em comparação ao grupo submetido a sessões em dias alternados, com Kt/V semanal de 3,0. Entretanto, os resultados deste estudo foram posteriormente questionados, devido ao fato de a dose de diálise semanal recebida pelo grupo tratado em dias alternados ter sido menor do que a mínima preconizada para pacientes com DRC.

Diante de tais dados e de vários outros estudos existentes na literatura acerca do tema dose de diálise no SRA, pode-se considerar que talvez não exista uma dose ideal de diálise a ser fornecida para pacientes com LRA e sim uma dose mínima, que deve ser monitorada ⁽⁶⁵⁾. Na mais recente diretriz internacional sobre LRA, publicada em 2012, recomenda-se fornecer Kt/V semanal mínimo de 3,9 quando utilizadas as terapias HDI e HDP ⁽²⁾. No estudo aqui apresentado, foi atingido Kt/V semanal médio acima deste valor mínimo recomendado para ambos os grupos SRA menos intenso e SRA intenso (5,36 e 8,0 respectivamente).

Bouchard e cols ⁽⁶⁵⁾, entretanto, fazem interessante consideração em relação aos trabalhos sobre dose. Eles observam que, ao avaliarem um parâmetro relativo a dose de tratamento, por exemplo, Kt/V, a maioria não considera as constantes mudanças de necessidade dos pacientes com LRA durante o curso dinâmico desta síndrome e destacam que seria fundamental avaliar também a remoção e o balanço de fluidos e a remoção de outros marcadores metabólicos além da ureia. Estes conceitos sobre individualização da terapia momento a momento e monitoramento de dose com uso de outros biomarcadores,

como os marcadores inflamatórios, parecem ser importantes, especialmente ao considerar população de pacientes com LRA sépticos e catabólicos ⁽¹¹¹⁾.

Por fim, devem ser consideradas algumas limitações deste trabalho. Trata-se de estudo retrospectivo, que utilizou critério não padronizado para definir diálise precoce versus tardia. Além disto, a avaliação de dose de diálise foi feita apenas através do cálculo do Kt/V, considerando assim apenas a depuração de pequenos solutos, sem abordar outros parâmetros como o controle volêmico e as complicações relacionadas à terapia, fatores relevantes no estudo de pacientes com LRA em SRA.

6. *Conclusão*

Ao avaliar, de modo retrospectivo, a sobrevida de pacientes com LRA associada a sepse, submetidos a HDP, de acordo com o momento da indicação da diálise, assim como a dose de diálise recebida, os resultados obtidos neste estudo nos permitem concluir que:

1. Indicar o SRA dentro das primeiras 24 horas após o diagnóstico da LRA AKIN 3 reduz a mortalidade intra-hospitalar destes pacientes, em especial quando oligúricos;
2. O débito urinário é critério importante para a classificação da gravidade da LRA , sendo determinante na decisão sobre o momento da indicação do início do SRA;
3. Não há redução de mortalidade quando são fornecidas doses adicionais de diálise, desde que um valor mínimo de dose recebida tenha sido atingido.

Novos estudos devem ser realizados, particularmente envolvendo pacientes com a mesma etiologia de LRA e submetidos a mesma modalidade de SRA.

7. Referências

1. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute Kidney Injury: Controversies Revisited. *International Journal of Nephrology*.2011;2011:1-17.
 2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl*.2012;2:1–138.
 3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*.2004;8(4):R204-12.
 4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*.2007;11(2):1-8.
 5. Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care Med*.2008;36 Suppl 4:146-51.
 6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera, Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*.2005;294:813-8.
 7. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*.2015;35(1):2-11.
-

8. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, and ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*.2007;11:R68.
 9. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*.2006;17:1135-42.
 10. Bagshaw SM, George C, Bellomo R and ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicenter evaluation. *Crit Care*.2008;12:R47.
 11. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M et al. Beginning, 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.
 12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.*Crit Care Med*.2006;34:344-53.
 13. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*.2003;14:1022-30.
-

14. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*.2007;11:411.
 15. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*.2009;35:871-81.
 16. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis*.2009;13:176-81.
 17. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy in Septic Shock Database Research Group. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*.2014;29:711-7.
 18. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*.2002;30:2051-58.
 19. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*.2010; 38(1):261-75.
 20. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute renal failure in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*.2006;27:262-73.
-

21. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, 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.
 22. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and Sepsis. *Semin Nephrol.*2015;35(1):12-22.
 23. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis.*2004;43:817-24.
 24. Rondon-Berrios H, Palevsky PM. Treatment of acute kidney injury: an update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:64-70.
 25. Palevsky PM. Dialysis Modality and Dosing Strategy in Acute Renal Failure. *Semin Dial.* 2006;19(2):165-170.
 26. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol.*2010; 23(5): 494-501.
 27. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaum R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrology.*2010;11:32.
-

28. Marshall MR, Golper TA. Low-Efficiency Acute Renal Replacement Therapy: Role in Acute Kidney Injury. *Semin Dial.*2011;24(2):142-8.
 29. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int.*2006;70:963-8.
 30. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol.*2006;2(1):32-9.
 31. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DKI. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int.*2001;60(2):777-85.
 32. Marshall MR, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards and adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant.*2004;19(4):877-84.
 33. Ponce D, Albino BB, Abrao JMG, Balbi AL. Extended daily dialysis in acute kidney injury patients: metabolic and fluid control and risk factors for death. *Plos One.*2013;8:1-8.
 34. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.*2002;39:556-70.
-

35. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, Fliser D. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis.*2004;43:342-9.
 36. Caires RA, Abdulkader RCRM, Silva VTC, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L, et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *J Nephrol.*2015; 1-9.
 37. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Mohaupt MG, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*2005;20:1630-7.
 38. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med.*2008;36(2):610-1.
 39. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Beauregard MAC, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet.*2006;368:379-85.
 40. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.*2001;60:1154-63.
-

41. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*2013;39:987-97.
 42. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.*2014;42:868-77.
 43. Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X, Yang J. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *CritCare.*2014;18:R70.
 44. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis.*1999;34:486–92.
 45. Finfer SR, Vincent JL, Angus ED, Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–51.
 46. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med.*2008;36:S224-8.
 47. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol.*2008;3:876-80.
-

48. Macedo E, Mehta RL. Early versus late start of dialysis: it's all about timing. *Crit Care*.2010;14(1):112.
 49. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler A, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*.2006;1:915-9.
 50. Nascimento GVR. Avaliação da mortalidade e recuperação renal de pacientes com Insuficiência Renal Aguda submetidos a diálise com diferentes níveis de uréia [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2006.
 51. Carl DE, Grossman C, Behnke M, Sessler CN, Gehr TW. Effect of timing of RRT on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodialysis International*.2010;14:11-7.
 52. Shiao CC, Wu VC, Li WY, Lin YF, Hu FC, Young GH, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care*.2009;13(5):R171.
 53. Chou YH, Huang TM, Wu VC, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, et al. Impact of timing of renal replacement therapy on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care*.2011;15(3):R134.
-

54. Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyere R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a a randomized controlled trial. *Trials*.2014;15:270.
 55. Leite TT, Macedo E, Pereira SM, Bandeira SRC, Pontes PHS, Garcia AS, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Crit Care*.2013;17(2):R62.
 56. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int*.2015;88:897-904.
 57. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*.2009;37:803-10.
 58. 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;32:80-6.
 59. 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;30:100-6.
-

60. Granado RC, Mehta RL. Assessing and Delivering Dialysis Dose in Acute Kidney Injury. *Semin Dial.*2011;24(2):157-63.
 61. Ricci Z, Bellomo R, Ronco C. Dose of dialysis in acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.*2006;1:380-8.
 62. National Kidney Foundation's, Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis.*2006;48 Suppl 1:1-90.
 63. Lima EQ, Burdmann EA, Yu L. Adequação de diálise em insuficiência renal aguda. *J Bras Nefrol.*2003;25(3):149-54.
 64. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 4^oed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Physiologic principles and urea kinetic modeling; p.25-58.
 65. Bouchard J, Macedo E, Mehta RL. Dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury: lessons learned from clinical trials. *Am J Kidney Dis.*2010;55:570-9.
 66. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.*2002;346(5):305-10.
 67. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Current worldwide practice of dialysis dose prescription in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.*2006;12:551-6.
-

68. Schiff H. Disease Severity Adversely Affects Delivery of Dialysis in Acute Renal Failure. *Nephron Clin Pract.*2007;107:163-9.
 69. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency Acute Renal Replacement Therapy: Role in Acute Kidney Injury. *Semin Dial.*2011;24(2):142-48.
 70. Liao Z, Zhang W, Hardy P, Poh CK, Huang Z, Kraus MA et al. Kinetic Comparison of Different Acute Dialysis Therapies. *Artif Organs.*2003;27(9):802-807.
 71. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.*2008;359(1):1-14.
 72. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis.*1996;28 Suppl 3(5):81-9.
 73. Abrão JMG. Efeitos de diferentes doses de Hemodiálise Convencional Diária na sobrevivência de pacientes com Injúria Renal Aguda [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2011.
 74. Abrão JMG, Ponce D, Brito GA, Balbi AL. Can delivery dialysis dose affect survival of acute kidney injury patients? *Ren Fail.*2012;34(8):964-9.
-

-
75. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standad versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*.2009;24:2179-86.
 76. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho, 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(2):R57.
 77. Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NKJ. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*.2010;38(5):1360-9.
 78. Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med*.2013;39:1535-46.
 79. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*.2012;27:967-73.
 80. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honore PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*.2014;18:R7.
-

81. Ronco C, Bellomo R. Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clin J Am Soc Nephrol*.2007;2:597-600.
 82. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*.2006;21:690-6.
 83. Liano F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JL, Marcen R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron*.1993;63: 21-3.
 84. Thomaz ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*.2015;87:62-73.
 85. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*.2009;20:672-9.
 86. Paes, AT, Okano, V. Tamanho de amostra para pesquisa em ciências da saúde. Disponível em: <<http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/amostra.html>> Acesso em: 10 mar. 2014.
 87. Albino BB, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Avaliação das intercorrências dialíticas de pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes durações de hemodiálise prolongada [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2014.
-

88. Albino BB, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Dialysis complications in Acute Kidney Injury patients treated with prolonged intermittent renal replacement therapy sessions lasting 10 versus 6 hours: results of a randomized clinical trial. *Artif Organs*.2015;Apr10. doi: 10.1111.
 89. Lima EQ, Zanetta DMT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail*. 2005;27(5):547-56.
 90. Mehta RL, Pascual MT, Cruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*.2002;13:1350-7.
 91. Cerda J, Cerda M, Kilcullen P, Prendergast J. In severe acute kidney injury, a higher creatinine is paradoxically associated with better patient survival. *Nephrol Dial Transplant*.2007;22(10):2781-4.
 92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*.2013;3:1-150.
 93. Ponce D, Zorzenon CPF, Santos NY, Balbi AL. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplat*.2011;26:3202-6.
-

-
94. Silva VTC, Liño F, Muriel A, Diez R, Castro I, Yu L. Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. *Plos One*.2013;8:1-7.
 95. Kayatas K, Sahin G, Tepe M, Kaya ZE, Apaydin S, Demirtunç R. Acute kidney injury in the elderly hospitalized patients. *Ren Fail*.2014;36(8):1273-7.
 96. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*.2006;70:1120-6.
 97. Fernandes NMS, Pinto PS, Lacet TBP, Rodrigues DF, Bastos MG, Stela SR, et al. Uso do escore prognóstico APACHE II e ATN-ISS em insuficiência renal aguda tratada dentro e fora da unidade de terapia intensiva. *Rev Assoc Med Bras*.2009;55(4):434-41.
 98. Jung HO, Shin DH, Lee MJ, Ko KI, Kim CH, Koo HM, et al. Urine output is associated with prognosis in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*.2013;28:379-88.
 99. Ulusoy S, Ari D, Ozkan G, Cansiz M, Kaynar K, The frequency and outcome of acute kidney injury in a tertiary hospital: which factors affect mortality? *Artif Organs*.2015;10.
 100. Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, Barretti P. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. *Rev Assoc Med Bras*.2005;51:318-22.
-

101. Douma CE, Redekop WK, Van Der Muelen JH, Van Holden RW, Haeck J, et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol.*1996;8:111-7.
 102. Souza SP, Matos RS, Barros LL, Rocha PN. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. *J Bras Nefrol.*2014;36(4):469-75.
 103. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail.*2005;27(5):547-56.
 104. Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purif.*2010;29(4):331-8.
 105. 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:R74.
 106. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med.*2012;40:1753-60.
 107. Prowle JR, Davenport A. Does early-start renal replacement therapy improve outcomes for patients with acute kidney injury? *Kidney Int.*2015;88:670-3.
-

108. Villa G, Ricci Z, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *Crit Care Clin.*2015;31:839-48.
 109. Wang X, Yuan WJ. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.*2012;34(3):396-402.
 110. Davenport A. Early start renal replacement therapy for acute kidney injury – Universal panacea or another case of over medicalization? *Hemod Internationa.*2015;19:S32-39.
 111. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care.*2015;19:146.
 112. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J AM Diet Assoc.*1988;88(5):564-8.
 113. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
-

Anexos

ANEXO 1

Paciente n° protocolo ____ **Nome:** _____ **Registro:** _____ **HEB:** **HC FMB:**

Idade: ____ **Sexo:** ____ **Peso:** ____ **Alt:** ____ **IMC:** ____ **V est:** ____ **Data av. inicial:** __/__/__

Diagnóstico Principal: _____ **Clinico:** **Cirurgico:** **Sepse:**

Diagnóstico Nefrológico: _____ NTA isq NTA mista Septica Outra: _____

ATN-ISS av inicial Nefro: _____/ **indicacao SRA:** _____ **Apache II :** _____

AKIN ad UTI: ____/ **critério Cr** **DU** **AKIN av inicial Nefro:** ____/ **critério Cr** **DU** **AKIN SRA:** ____/ **critério Cr** **DU**

Data	DU	PAS	PAD	FC	Tmax	VM	FiO2	DVA	Dose DVA	Cr	Ur	K	Bic	pH
Av inicial														
Inicio SRA														

Data inicio SRA: __/__/__ **Data AKIN 3:** __/__/__ **Indic:** Hiperv./olig **Azotemia** **Uremia** **HiperK** **Acidose** **outra:** _____

BH: _____ **Metodo inicial:** **HDI** **HDP** **N sessoes total:** ____ **HDP:** ____ **HDI:** ____

Mudanca metodo: **S** **N** **Data mudanca:** __/__/__ **Motivo:** _____

Data suspensão da diálise: __/__/__ **Término protocolo** **Recuperação** **Óbito** **Suspenseo pela equipe cuidadora**

Cr basal: ____ (__/__/__) **Cr alta seg:** ____ (__/__/__) **Cr alta hosp:** ____ (__/__/__)

Evolução Final: **Alta** **Crônico** **Ambulatório** **Recuperacao parcial** **Recuperacao completa** **Óbito**

Causa obito : _____ **Data da última avaliação:** __/__/__ **Tempo acompanhamento:** _____

ANEXO 2

Cálculos:

1. ATN-ISS ⁽⁸³⁾

ATN-ISS= 0,032 (idade em décadas) - 0,086 (sexo) - 0,109 (nefrotoxicidade) + 0,109 (oligúria) + 0,116 (hipotensão) + 0,122 (icterícia) + 0,150 (coma) - 0,154 (consciência) + 0,182 (respiração assistida) + 0,21

Sendo:

- 1 para sexo masculino e 0 para feminino;
- 1 se sim e 0 se não para resposta dos demais itens;
- Considerar presença de nefrotoxicidade se esta for causa primária da LRA;
- Oligúria: diurese < 400mL/24 h;
- Hipotensão: Pressão Arterial Sistólica < 100mmHg por mais de 10 horas, independente de uso de drogas vasoativas;
- Considerar icterícia se bilirrubina sérica total > 2 mg/dL;
- Considerar coma se paciente não responsivo e sem sedação.

O resultado, expresso em percentagem, indica a probabilidade de óbito do paciente no momento da avaliação.

2. spKt/V recebido (obtido)

Cálculo de acordo com a fórmula de Daugirdas de segunda geração ⁽⁶⁴⁾:

$$\text{Single-Pool (sp) Kt/V} = -\ln[(R1 - (0,008 \times t)] + [4 - (3,5 \times R1)] \times \text{UF/peso pós}$$

Em que:

- R1: índice de remoção de ureia = ureia pré-diálise – ureia pós-diálise / ureia pré;
- UF: ultra filtração = volume (em mL) removido do paciente durante a sessão;
- t: tempo de terapia (em horas);
- Ureia pré-diálise (mg/dL);
- Ureia pós-diálise (mg/dL);
- Peso pós (Kg): peso do paciente ao final da sessão de hemodiálise.

Na impossibilidade de pesar o paciente, o peso pós foi considerado igual ao peso antes da sessão (ou aquele estimado para o paciente), descontada a UF obtida na mesma.

3. Peso:

Para cálculo do peso foi realizada estimativa através da fórmula de duas variáveis ⁽¹¹²⁾:

Homem: (circunferência braquial X 2,31) + (circunferência da panturrilha x 1,5) – 50,1

Mulher: (circunferência braquial X 1,63) + (circunferência da panturrilha x 1,43) – 37,46

4. Estimativa de volume (V) pela fórmula de Watson ⁽¹¹³⁾:

- Mulheres: $V = -2,097 + [0,1069 \times \text{estatura (cm)}] + [0,2466 \times \text{Peso (Kg)}]$

- Homens: $V = 2,447 - [0,09156 \times \text{idade(anos)}] + [0,1074 \times \text{estatura (cm)}] + [0,3362 \times \text{Peso (Kg)}]$

ANEXO 3



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de novembro de 2011.

Of. 489/2011

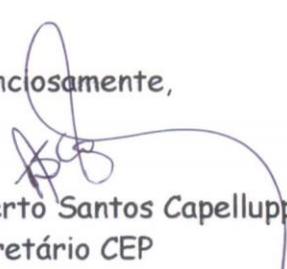
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. André Luis Balbi
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. André,

De ordem do senhor coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 4047-2011**) **Sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes modalidades de Suporte Renal Agudo de acordo com diferentes cálculos de dose de diálise recebida**, a ser conduzido por Juliana Maria Gera Abrão, orientada por Vossa Senhoria recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07/11/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP

Campus de Botucatu

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico:

- Pós Doutorado
 Tese Doutorado
 Dissertação de Mestrado
 Trabalho científico
 Outros: Especificar

Título Inicial:

Sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes modalidades de Suporte Renal Agudo de acordo com diferentes cálculos de dose de diálise recebida

Título Final:

Hemodiálise Prolongada na Lesão Renal Aguda associada a sepse: sobrevivida dos pacientes de acordo com o momento da indicação e a dose de diálise recebida

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 07/ 11/ 2011

Declaro que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.


 Nome e Assinatura do Orientador(a)


 Nome e Assinatura do Orientado(a)

- **Projetos submetidos via Plataforma Brasil:** Preencher o formulário, digitalizar, protocolar no CEP e postar no sistema Plataforma Brasil.
- **Projetos submetidos anteriormente à Plataforma Brasil:** Preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o parecer inicial de aprovação.

ANEXO 4



Hospital Estadual Bauru
Av. Engenheiro Luis Edmundo Carrijo Coube, 1-100
Telefone : (14) 3103-7777
CEP: 17033-360 Bauru/SP

Centro de
Estudos
e
Pesquisas

Bauru, 08 de Setembro de 2011.

OFÍCIO-HEB-CC-071/11

Ref.: Sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes modalidades de Suporte Renal Agudo de acordo com diferentes cálculos de dose de diálise recebida.

Prezada Sra.,

Informamos que a Pesquisa acima foi analisada pelos relatores da Comissão Científica com o seguinte parecer:

Aprovado, com as seguintes pendências:

- Planilha de custos;
- Aval do Comitê de Ética em Pesquisa.

Somente após regularização das pendências daremos continuidade ao processo.

Sem mais, colocamo-nos à disposição para outras informações que julgar necessárias.

Roberto Marins de Carvalho
Presidente da Comissão Científica
Hospital Estadual Bauru

Ilma. Sra.
Juliana Maria Gera Abrão

ANEXO 5



Hospital Estadual Bauru
Av. Engenheiro Luís Edmundo Carrijo Coube, 1-100
Telefone : (14) 3103-7777
CEP: 17033-360 Bauru/SP

Declaração

Declaro que tenho ciência e autorizo, o desenvolvimento da Pesquisa "Sobrevida de pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes modalidades de Suporte Renal Agudo de acordo com diferentes cálculos de dose de diálise recebida", a ser conduzida pela Sra Juliana Maria Gera Abrão, orientada pelo Prof. Dr. André Luís Balbi, junto a esta Entidade, após aprovação do CEP.

Declaro que conheço, cumprirei e farei cumprir os Requisitos da Resolução 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste Projeto, autorizo sua execução.

Por ser verdade, firmo a presente.

Bauru, 08 de Setembro de 2011.

Roberto Marins de Carvalho
Presidente da Comissão Científica
Hospital Estadual Bauru