

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

***AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO RENAL DE
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA SUBMETIDOS À
DIÁLISE COM DIFERENTES NÍVEIS DE URÉIA***

GINIVALDO VICTOR RIBEIRO DO NASCIMENTO

Orientador: ANDRÉ LUIS BALBI

**Botucatu
Dezembro, 2006**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Nascimento, Ginivaldo Victor Ribeiro do.

Avaliação da mortalidade e recuperação renal de pacientes com insuficiência renal aguda submetidos a diálise com diferentes níveis de uréia / Ginivaldo Victor Ribeiro do Nascimento. – 2006.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006.

Orientador: André Luis Balbi

Assunto CAPES: 40101134

1. Insuficiência renal aguda - Avaliação 2. Rins - Doenças

CDD 616.61

Palavras-chave: Diálise; Diálise precoce; Insuficiência renal aguda; Mortalidade; Ureia

Aos meus pais **Lindomar** e **Adalgiza**. **P**elas virtudes que adquiri e que, reconheço, foram frutos de uma doação ilimitada de suas próprias vidas, o amor incondicional. **G**uardarei comigo e com os meus, para sempre.

À Eliane, minha amada esposa. **A** quem devo muitas horas de parceria e cumplicidade. **N**esta conquista você foi o meu cajado. **D**edico a ti esta tese e que o fulgor dessa vitória possa compensar os meus muitos momentos de ausência

Ao meu mestre, **André**. Aprendi como se anda e que de nada serve correr se o solo é movediço. Aprendi que, muitas vezes, é com o mínimo, e dele extrair tudo, que se alcança o máximo. Aprendi que ao tentar responder todas as perguntas ao mesmo tempo na verdade se criam mais dúvidas. Aprendi o caminho para me tornar um buscador da verdade.

Gostaria primeiramente de agradecer a **Deus** por ter-me dado a vida do jeito que ela é, e por tudo aquilo que inconscientemente chamei de sorte. E por ter no meu caminho pessoas incríveis que me deram suporte, dedicação, incentivo, colaboração e amor.

Aos meus irmãos: **Daniel, Christiane, Expedito, James e Tony**. Se às vezes pareceu fácil foi porque com o apoio, o incentivo e a confiança que eles depositaram em mim, consegui obter forças até mesmo quando elas pareciam minadas.

À amiga **Daniela**, que participou diretamente com a obtenção de imprescindíveis dados que foram utilizadas nesta tese. Por sua conduta, postura e exemplo de profissional, pelo o companheirismo e excepcional convívio na prática da **Nefrologia**.

À amiga **Mirna**, que importante contribuição deu desde o início da **Residência Médica** até o fechamento deste ciclo com muito incentivo e com o fornecimento de dados obtidos nesta tese.

Aos amigos **Daniel e Gabriela**, pela indispensável ajuda e companheirismo nestes últimos anos e pela crucial literatura fornecida para a confecção dessa tese.

Ao meu irmão **Antônio**, companheiro em muitos momentos, amigo, e que com os mesmos objetivos caminhamos nesta bem sucedida empreitada e nas próximas que virão.

Ao amigo **Luis Gustavo**, que ajudou em alguns cálculos e somou conhecimento utilizado nesta tese.

Aos meus professores **Dinah, Pasqual, Habermann, Franco, Cuadrado, Jaqueline, Fernanda e Vanessa** que contribuíram para o meu ensinamento e aprendizado.

Aos professores **Ana Lúcia dos Anjos, Cuadrado e Padovani** pelo apoio e sugestões dadas para o melhor aproveitamento desta tese.

Aos amigos residentes, com quem convivi com grande companheirismo. Passamos inesquecíveis anos; ensinamos e aprendemos, mas sobretudo formamos amigos. Agradeço também pelo apreço com o famoso Livro de Interconsultas, pelas informações nele registradas, fonte primária de minha consulta. **Antônio, Gustavo, Richard, Daniela, Andrei, Marcelo, Luna, Vanessa, Renata, Ana Cláudia, Tricya, Fabio, Nicola, Juliana Ferreira, Alexandre, Juliana Abraão e Carla.**

Ao amigos **Alexandre e Fábio** pela ajuda em muitos momentos nessa jornada. **À Raymunda** pela mãe que foi em todos os inesquecíveis momentos em que tivemos o prazer de ter vivido e a todos os funcionários da **Hemodiálise**.

Aos meus amigos e parentes e todos aqueles, que de algum modo, torceram por mim mesmo sem demonstrar.

"**A** sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós".

Marcel Proust (1871-1922)

RESUMO _____	14
ABSTRACT _____	17
1. INTRODUÇÃO _____	20
2. OBJETIVO _____	27
3. PACIENTES E MÉTODOS _____	29
3.1 Pacientes _____	30
3.2 Definições _____	31
3.3 Métodos _____	34
3.3.1 Coleta de dados _____	34
3.3.2 Protocolo de acompanhamento _____	35
3.3.3 Classificação dos pacientes de acordo com a evolução da IRA _____	38
3.3.4 Métodos de diálise _____	39
3.3.5 Exames laboratoriais realizados _____	40
3.3.6 Cálculos realizados _____	41
3.4 Considerações Éticas _____	44
3.5 Análise Estatística _____	44
4. RESULTADOS _____	45
5. DISCUSSÃO _____	62
6. CONCLUSÕES _____	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	75
8. ANEXOS _____	87

Introdução: evidências apontam que o momento de início da diálise pode influenciar diretamente a evolução de pacientes portadores de Insuficiência Renal Aguda (IRA). Assim, a diálise precoce surge como meio adicional para reduzir a mortalidade nestes pacientes. Porém, os parâmetros utilizados para o início da terapia substitutiva renal (TSR) nestes casos ainda não estão estabelecidos. **Objetivo:** avaliar se pacientes com IRA por Necrose Tubular Aguda (NTA) submetidos a diálise com níveis baixos de uréia (inferior aos atualmente preconizados) apresentam menor mortalidade e maior recuperação renal comparados àqueles submetidos a TSR com uréia elevada. **Métodos:** coorte retrospectiva de pacientes com IRA por NTA submetidos à diálise no período de março de 2001 a maio de 2006 no HC-UNESP. Os pacientes foram alocados em 2 grupos de acordo com os valores de uréia no momento da indicação da diálise: GI: ≤ 150 e GII: >150 mg/dl. IRA foi definida como um aumento de creatinina sérica $> 30\%$ do valor basal, excluídas causas pré-renais e pós-renais. Foram avaliados pacientes >18 anos, em diálise por mais de 48 h e com ATN-ISS $< 0,9$ e acompanhados até óbito, recuperação da função renal ou tempo em diálise > 30 dias. Estatística: Teste T e Mann-Whitney (comparação entre grupos) e Qui-quadrado, Exato de Fisher e Goodman (proporções). Nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram analisados 1561 pacientes, sendo excluídos 861 por não apresentarem IRA por NTA. Dos 700 restantes, 333 (47,5%) foram submetidos a diálise, sendo excluídos 247. Os 86 pacientes restantes foram alocados em 2 grupos, sendo 23 em GI e 63 em GII. Os grupos foram semelhantes ($p > 0,05$) quanto à mediana de idade (GI: 61 e

GII: 63 anos), às medianas dos índices prognósticos: ATN-ISS (0,61 e 0,67) e APACHE II (21 e 28), à percentagem de pacientes com IRC prévio (21,7% e 46%), internados em enfermarias clínicas (43,5% e 66,7%) e em UTI (69,6% e 77,8%), à mediana de número de sessões de diálise (9 e 8), à modalidade dialítica (hemodiálise: 43,5% e 20,7%), e à média de dose de diálise recebida (Kt/V : $0,62 \pm 0,16$ e $0,54 \pm 0,11$). Os pacientes do GI apresentaram maior recuperação de função renal ($43,5 \times 11,1\%$; $p=0,002$) e menor mortalidade ($39,1 \times 69,8\%$; $p=0,019$) ao final do acompanhamento.

Conclusão: este estudo mostra que em pacientes com IRA o início da diálise com valores de uréia abaixo de 150 mg/dl está associado com maior recuperação de função renal e menor mortalidade. Estudos prospectivos com número maior de pacientes devem ser realizados para confirmar este critério de indicação de diálise na IRA.

Introduction: There is evidence that the timing of dialysis initiation can influence the evolution of patients with acute renal failure (ARF). Also early dialysis seems to reduce mortality in these patients. However the parameters used at the start of renal replacement therapy (RRT) still are not established in these cases. **Objective:** to evaluate whether patients with ARF due to acute tubular necrosis (ATN), starting dialysis with low urea levels (lower than current recommendations) present less mortality and higher renal recuperation than those submitted to RRT with elevated urea. **Patients and Methods:** a retrospective cohort of patients with ARF due to ATN submitted to dialysis, from March 2001 to May 2006 at HC-UNESP. Patients were allocated into two groups according to urea values at time of RRT indication: GI $\leq$ 150 and GII $>$ 150 mg/dl. ARF was defined as serum creatinine $>$ 30% above basal value; pre and post renal causes were excluded. Patients were $>$ 18 years old, in dialysis for $>$ 48h, and with ATN-ISS $<$ 0.9; they were accompanied until death, renal function recovery, or RRT $>$ 30 days. Statistics: T and Mann-Whitney tests (comparison between groups) and Chi squared; Exact Fisher, and Goodman tests (proportions); significance level 5%. **Results:** From 1561 patients analyzed, 861 were excluded for not presenting ARF due to ATN. From the remaining 700, 333 (47.5%) were submitted to RRT, of these, 247 were excluded, leaving 86 patients (23 in GI and 63 in GII). Groups had similar median ages (GI: 61 and GII: 63 years); prognosis index: ATN-ISS (0.61 and 0.67) and APACHE II (21 and 28); percentage of patients with prior end-stage renal disease (21.7% and 46%); in clinical wards (43.5% and 66.7%), and ICU (69.6% and 77.8%); number of RRT

sessions (9 and 8); type of dialysis (hemodialysis: 43,5% and 20,7%) and dialysis dose received (Kt/V : 0.62 ± 0.16 and 0.54 ± 0.11). GI patients presented higher renal function recuperation (GI: 43.5%, GII 11.1%; $p=0.002$) and less mortality (GI: 39.1 and GII: 69.8%; $p=0.019$) at the end of follow-up.

Conclusion: Dialysis initiation in patients with ARF patients and urea values below 150 mg/dl is associated with higher renal function recuperation and lower mortality. Prospective studies with more patients should be performed to confirm indication of early dialysis in ARF.

1 Introdução

Nas últimas décadas têm-se presenciado uma incansável busca pela redução na mortalidade de pacientes portadores de Insuficiência Renal Aguda (IRA).

Caracterizada por uma rápida queda do ritmo de filtração glomerular com retenção de produtos nitrogenados¹ e acompanhada de distúrbios hidroeletrólíticos², esta síndrome apresenta elevada prevalência tanto em internações hospitalares (1 a 5%) quanto em admissões em Unidades de Terapia Intensiva (UTI - 20 a 30%)²⁻¹⁰. Em recente estudo multicêntrico é mostrado incidência de 5,7% de IRA em pacientes internados em UTI¹¹.

A grande variação observada na incidência desta doença em diferentes publicações deve-se, em parte, à falta de uma definição única de IRA, o que dificulta a realização de estudos comparativos^{8, 12-14}. Por outro lado, a dificuldade em se desenvolver uma definição de consenso resulta da ausência de marcadores ideais e capazes de detectarem injúria renal em fases muito precoces^{4, 8, 15}. Embora haja consenso de que a dosagem da creatinina sérica não é um teste ideal para o diagnóstico, não foi possível, até o momento, a inclusão de outros testes mais precisos na prática clínica^{8, 15, 16}.

Baseado em dados da creatinina sérica, há na literatura muitas definições de IRA, variando desde mínimas alterações (aumento de 25% ou 0,5 mg/dl da creatinina sérica basal) até manifestações mais graves (aumento de 50% ou 1,0 mg/dl)^{3, 8, 9, 12, 13}. Em trabalho publicado por Ricci e

cols¹² são descritas mais de duzentas definições diferentes utilizadas pelos especialistas inquiridos.

Poucos resultados foram observados, nos últimos anos, em relação à redução da mortalidade nesta doença, apesar dos avanços ocorridos em relação ao tratamento da IRA com necessidade de diálise. Vários estudos mostram que a mortalidade na IRA permanece próxima a 20% nas internações hospitalares e de 50 a 80% em pacientes internados em UTI^{2-5, 7, 8, 10, 11, 13, 17-20}. Uma possível explicação para este fato é a mudança do perfil epidemiológico destes pacientes, que se tornaram mais graves com predomínio de insuficiências de múltiplos órgãos, estado associado à elevada mortalidade^{5, 14, 20, 21}. Nesta condição clínica, raramente a IRA apresenta-se como uma manifestação isolada, mas sim como uma complicação de um largo espectro de doenças^{22, 23}.

As tentativas de tratamento clínico não-dialítico da IRA não comprovaram os benefícios demonstrados nos estudos experimentais, tais como aqueles que utilizaram dopamina em dose dopa^{4, 5}, peptídio atrial natriurético^{4, 10} e fatores de crescimento (*insulin-like growth factor*)^{4, 9, 10}. Outras drogas têm sido utilizadas em situações clínicas específicas, como o manitol na fase precoce da IRA por pigmentos²⁴ e acetilcisteína na profilaxia de IRA por radiocontraste em pacientes com insuficiência renal crônica²⁵. Há controvérsias sobre o uso de diuréticos de alça. Mehta e cols²⁶ demonstraram que o uso destas medicações esteve associado a maior risco de mortalidade, o que não foi comprovado em estudo posterior por Uchino e cols²⁷.

Desta forma, até o momento o único tratamento para a IRA aprovado pelo *Food and Drug Administration (FDA)*, órgão do governo norte-americano responsável pelo controle de medicações e tratamentos médicos, é a diálise ⁴.

Esta modalidade terapêutica desenvolveu-se a partir da década de 50 e, desde então, suas indicações na IRA baseiam-se nos mesmos critérios dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (complicações urêmicas, hiperpotassemia, acidose metabólica e hipervolemia refratárias) ^{1, 28}. Porém, o paciente portador de doença renal crônica apresenta respostas adaptativas à sua condição, o que não ocorre naqueles com IRA ²⁹. Nos primeiros anos a diálise só era indicada em pacientes portadores de IRA em estágios avançados e terminais, geralmente em uma circunstância clínica irreversível com ou sem este tratamento ³⁰. A elevada mortalidade observada no período, acentuada pelos procedimentos cirúrgicos necessários para a aplicação da diálise, pôs em dúvida a utilidade deste tratamento. Porém, em 1958, Salisbury³⁰ publicou artigo questionando os critérios tardios de indicação da terapia renal substitutiva, sugerindo que esta deveria ser iniciada antes do estágio terminal da IRA, como meio de reduzir a mortalidade nesses pacientes. Desde então, alguns pesquisadores passaram a avaliar os efeitos da diálise profilática ³¹⁻³⁴. Teschan e cols, em 1960 ³³, propuseram que a diálise deveria ser indicada nos pacientes com IRA antes do aparecimento de sinais e sintomas de uremia, de modo que aqueles que atingissem valores de nitrogênio não-protéico de 150 mg/dl, independente da intensidade dos sintomas, deveriam ser submetidos à

terapia renal substitutiva. Foi estabelecida, desta forma, a indicação da diálise baseada em valores de uréia sérica, denominada de azotemia. Em 1972, Kleinknecht e cols ³⁴ observaram mortalidade de 29% em pacientes com IRA submetidos a “diálise profilática”, caracterizada por valores de *blood urea nitrogen* (BUN) pré-diálítico menor que 93 mg/dl, enquanto aqueles que dialisaram com valores de BUN maior que 164 mg/dl ou com distúrbios hidro-eletrolíticos severos apresentaram mortalidade de 42%. A partir desta publicação e ao longo dos anos, o valor de uréia indicativo de diálise foi gradativamente reduzido, chegando até aos níveis atuais de 200 mg/dl (equivalendo a BUN de 100 mg/dl) ^{3, 35}.

Essas medidas, no entanto, não foram suficientes para reduzir a mortalidade. A partir da década de 90, trabalhos passaram a enfocar a IRA não apenas como uma complicação, mas sim como causa de mortalidade ^{22, 36-38}. Levy e cols, em 1996 ³⁶, observaram um *odds ratio* de cinco em pacientes que desenvolveram IRA por radiocontraste, quando comparado com grupo semelhante de pacientes sem IRA. Posteriormente, Metnitz e cols, em 2002 ²², obtiveram resultados semelhantes, em estudo com mais de dezessete mil pacientes em UTI, observando maior mortalidade nos pacientes que desenvolveram IRA (62,8% x 15,6%). Clermont e cols ³⁷ também mostraram impacto negativo na evolução de pacientes portadores de IRA internados em UTI (mortalidade de 23%), particularmente naqueles que necessitaram de hemodiálise (mortalidade de 57%), quando comparado àqueles sem este diagnóstico (4%).

Desde então, métodos de diálise alternativos para pacientes críticos, tais como a hemodiálise diária e a hemofiltração veno-venosa contínua, maiores doses de diálise, bem como uma maior utilização de membranas de diálise biocompatíveis passaram a ser aplicados ^{4, 7, 14, 17, 20, 21, 29, 39-44}. Como consequência, foram obtidos melhor controle metabólico e hídrico dos pacientes, menor instabilidade hemodinâmica e maior redução de citocinas, através de sua possível adsorção às membranas dialíticas ^{2, 17, 29}. Além disso, a diálise tornou-se também uma forma de suporte renal, não somente de substituição da função renal, permitindo a realização de outras intervenções terapêuticas, como a hidratação vigorosa, sem risco de iatrogenias e independente dos valores de uréia ²⁹.

O momento ideal para o início da diálise na IRA insere-se neste contexto ^{3, 8, 9, 22, 28, 29, 42, 43, 45-47}. Gettings e cols ⁴⁶, ao avaliar 100 pacientes alocados em dois grupos, mostraram que aqueles que iniciaram a diálise com BUN inferior a 60 mg/dl (diálise precoce) apresentaram melhor sobrevida (39%) do que aqueles dialisados tardiamente (20,3%). Belomo e Ronco²⁸ sugeriram critérios alternativos para o início da diálise, como uréia sérica acima de 180 mg/dl, oligúria, hipercalemia maior que 6,5 mmol/L, acidose com pH menor que 7,1, disnatremia severa e hipertermia, com o objetivo de evitar complicações potencialmente graves. Também Oudemans-van Straaten e cols⁴⁵ concluíram que a instituição precoce da hemofiltração entre pacientes internados em UTI poderia prevenir a progressão da doença renal estabelecida, ao constatar que os pacientes com oligúria tratados com valores de BUN mais baixos (67 x 83 mg/dl) apresentaram menor

mortalidade. Entretanto, Gillum e cols ⁴⁸ não encontraram diferenças significativas entre a percentagem de mortalidade de pacientes dialisados precoce e intensamente (61,2%) quando comparados com aqueles tratados “tardamente” e com menor intensidade (52,9%), embora tenham realizado uma comparação conjunta entre dose e momento da diálise.

Apesar das vantagens observadas e sugeridas com o estabelecimento da diálise mais precoce, este não é um procedimento isento de riscos. Sangramentos, hipotensão e arritmias secundárias a rápida retirada de volume, bem como a reação inflamatória com ativação de complemento e liberação de citocinas pelo contato do sangue com as membranas podem perpetuar um insulto renal durante a hemodiálise ^{4, 7, 29}. Peritonites provocadas por germes hospitalares podem levar a quadros sépticos fatais em pacientes submetidos a diálise peritoneal ⁴⁹.

Assim, embora algumas evidências mostrem que o início precoce da diálise possa reduzir a mortalidade na IRA, não existem estudos conclusivos a este respeito, o mesmo ocorre em relação ao nível de uréia ideal para esta indicação.

2 Objetivo

Este estudo tem como objetivo avaliar dois grupos de pacientes com diagnóstico de IRA por Necrose Tubular Aguda submetidos à diálise com diferentes níveis de uréia sérica em relação à mortalidade e recuperação da função renal.

3 Pacientes e Métodos

3.1 PACIENTES

Coorte retrospectiva em que foram avaliados pacientes com diagnóstico de IRA por Necrose Tubular Aguda (NTA) submetidos à diálise, no período de março de 2001 a maio de 2006, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HC-FMB-UNESP) e acompanhados pelo Grupo de Interconsultas da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica.

Foram excluídos pacientes:

- Menores de 18 anos
- Internados na Enfermaria de Nefrologia
- Submetidos a transplante renal
- Portadores de IRA de outras causas
- Que realizaram diálise por período menor que 48 horas
- Com Índice de Severidade Individual da NTA (ATN-ISS)⁵⁰ igual ou maior que 0,9
- Submetidos a terapia dialítica veno-venosa contínua
- Considerados não ressuscitáveis pela equipe que prestou atendimento

Os pacientes estudados foram divididos em dois grupos, de acordo com os valores da uréia sérica no momento da indicação da diálise:

- Grupo I (G I): ≤ 150 mg/dl
 - Grupo II (G II): > 150 mg/dl
-

3.2 DEFINIÇÕES

- **Acidose metabólica:** presença de pH inferior a 7,2 ou bicarbonato sanguíneo inferior a 18 mEq/l em pelo menos duas medidas consecutivas;

- **Azotemia:** presença de uréia sérica acima de 42 mg/dl para homens e 37 mg/dl para mulheres, na ausência de sintomas urêmicos (síndrome urêmica);

- **Creatinina basal:** menor valor da creatinina sérica apresentada pelo paciente em período de até três meses do diagnóstico de IRA. Situações especiais:

- a) Na presença de várias dosagens de creatinina no período, foi considerado apenas o menor valor;
 - b) Na ausência de pelo menos uma dosagem de creatinina sérica no período, foi considerada a primeira dosagem realizada após a internação, desde que esta apresentasse valor normal, de acordo com a referência fornecida pelo Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB-UNESP;
 - c) Quando os pacientes não apresentavam avaliação de creatinina sérica no período e a primeira dosagem estava acima dos valores normais, a creatinina basal foi considerada desconhecida.
-

- **Hipercalcemia:** presença de cálcio sérico não-ionizável superior a 12 mEq/l em pelo menos duas medidas consecutivas;

- **Hiperpotassemia:** presença de potássio sérico superior a 6,0 mEq/l em pelo menos duas medidas consecutivas;

- **Hipervolemia:** sobrecarga hídrica caracterizada pela presença de edema e sinais de congestão pulmonar (imagem radiológica e exame físico). Nos pacientes com suporte ventilatório também foi utilizado o critério do aumento progressivo da fração inspirada de oxigênio;

- **Insuficiência Renal Aguda (IRA):** condição clínica em que, a partir de um insulto renal, o paciente apresentou uma ascensão dos valores da creatinina sérica de pelo menos 30% de seu valor basal em período de 48 horas ^{18, 51, 52}.

- **Insuficiência Renal Crônica (IRC):** presença de creatinina basal acima de 1,5 mg/dl;

- **Kt/V:** equação adimensional utilizada para calcular a depuração da uréia, onde K é a depuração de uréia promovida pela membrana de diálise; t é tempo de duração da sessão de diálise e V é o volume de distribuição da uréia ⁵³;

- **Necrose Tubular Aguda (NTA):** termo patológico definindo a necrose dos túbulos renais desencadeada por injúria isquêmica ou nefrotóxica ¹;

- **NTA isquêmica:** manifestação da hipoperfusão renal severa ou prolongada (pressão de perfusão menor que 60 mmHg) associada

a injúria do parênquima renal que não se resolve imediatamente após o restabelecimento da perfusão renal ¹;

- **NTA multifatorial:** manifestação da combinação de mais de um insulto tubular renal, seja ele isquêmico, nefrotóxico ou séptico;

- **NTA nefrotóxica:** manifestação da necrose tubular decorrente de insulto nefrotóxico por agentes endógenos (como mioglobínúria, hemoglobínúria ou hiperuricosúria) ou agentes exógenos (antibióticos, solventes orgânicos, agentes quimioterápicos e outros), que causam injúria renal por induzir vasoconstrição renal, toxicidade tubular direta e ou obstrução intra-tubular ¹;

- **NTA séptica:** repercussão renal do estado de sepse, ocasionando hipoperfusão renal, por provocar uma combinação de vasodilatação sistêmica e vasoconstrição renal na ausência de choque ⁹;

- **Oligúria:** volume de diurese inferior a 400ml em 24 horas;

- **Sepse:** presença de um foco infeccioso e dois ou mais dos seguintes achados: temperatura corpórea superior a 38° C ou inferior a 36° C, frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto, frequência respiratória superior a 20 movimentos por minuto (ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg), glóbulos brancos superior a 12.000 cel/ μ L ou inferior a 4.000 cel/ μ L ou presença de células imaturas superior a 10% ⁵⁴;

- **Uréia pré-diálise:** valor da uréia sérica obtida imediatamente antes do início do procedimento dialítico;

- ***Uremia ou síndrome urêmica:*** conjunto de sinais e sintomas que envolvem a disfunção de vários órgãos e sistemas atribuídas a retenção de um grande número de solutos normalmente secretados pelos rins sadios. Pode ser caracterizada pela presença de complicações cardíacas (pericardite, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco), gastro-intestinais (anorexia, náuseas, vômitos e íleo) e distúrbios neuropsiquiátricos (letargia, confusão, estupor, coma, agitação, psicose, *asterixis*, mioclonias, hiperreflexia, síndrome das pernas inquietas, déficit neurológico focal e convulsões) ^{1, 55};

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Coleta dos dados

Os dados foram obtidos por meio de consulta ao livro de registro de atendimento dos pacientes, utilizado pelo Grupo de Interconsultas da Disciplina de Nefrologia, constituído por folhas individuais de acompanhamento (anexo 1). Dados adicionais, quando necessários, foram obtidos através de consultas aos prontuários médicos dos pacientes na Instituição e nas folhas de prescrição de diálise.

3.3.2 Protocolo de acompanhamento:

A partir da obtenção dos dados, foi elaborado um protocolo dividido nos seguintes tópicos:

a) Caracterização da população:

- Gênero
- Idade
- Raça
- Peso
- Diagnóstico da doença principal
- Origem da internação: enfermarias clínicas e cirúrgicas
- Tipo de internação: leito comum ou de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)
- Utilização de ventilação mecânica e uso de droga vasoativa (dopamina, noradrenalina ou dobutamina) em algum momento do acompanhamento nefrológico

b) Índices prognósticos:

- APACHE II ⁵⁶: obtido para pacientes internados em UTI, no momento da internação nesta Unidade
 - ATN-ISS ⁵⁰: obtido para todos os pacientes, no momento da avaliação do nefrologista
-

c) Caracterização da IRA por NTA:

- Etiologia: isquêmica, nefrotóxica, séptica ou multifatorial
- Débito urinário (volume em ml a cada 24 horas): obtido na avaliação do nefrologista e no momento da indicação da diálise
- Tempo (em dias) entre o diagnóstico de IRA e o chamado da Equipe de Nefrologia
- Tempo (em dias) de seguimento nefrológico

d) Tratamento dialítico:

- Indicação da diálise: hipervolemia, azotemia e outras (hiperpotassemia, acidose metabólica ou hipercalcemia)
 - Métodos de diálise: hemodiálise convencional, diálise peritoneal contínua ou ambas
 - Número de sessões de diálise
 - Dose de diálise recebida por sessão, obtida através do cálculo do Kt/V ⁵³
-

e) Avaliação laboratorial sérica:

- Creatinina: obtidos valores basais e no dia do chamado do nefrologista
- Depuração plasmática estimada da creatinina ⁵⁷: obtida a partir dos valores basais de creatinina
- Uréia: obtida no dia do chamado do nefrologista, na indicação de diálise e diariamente durante o tratamento dialítico
- Potássio: obtido valor no dia do chamado do nefrologista

O protocolo de acompanhamento foi encerrado na presença de uma das situações abaixo discriminadas:

- Óbito
 - Diálise por tempo superior a trinta dias
 - Suspensão da diálise por recuperação da função renal, de acordo com os seguintes critérios: presença de redução progressiva e persistente das escórias nitrogenadas, uréia abaixo de 100 mg/dl e, nos pacientes com oligúria, diurese acima de 1000 ml em 24 horas.
-

3.3.3 Classificação dos pacientes de acordo com a evolução da IRA

No encerramento do protocolo, os pacientes foram classificados de acordo com a evolução da IRA em:

- a) **Recuperação renal total** (ou completa): quando os valores de creatinina sérica foram semelhantes aos da creatinina basal (ou inferiores a 1,5 mg/dl quando creatinina basal desconhecida), após o término do tratamento dialítico.
 - b) **Recuperação renal parcial**: quando os valores da creatinina sérica foram superiores aos da creatinina basal (ou acima de 1,5 mg/dl se creatinina basal desconhecida) após o término do tratamento dialítico.
 - c) **Ausência de recuperação da função renal**: quando os pacientes permaneceram em diálise por período superior a 30 dias.
 - d) **Óbito**.
-

3.3.4 Métodos de diálise

a) Hemodiálise convencional: utilizadas máquinas de proporção *Fresenius 2008-A*, dialisadores com membrana de acetato de celulose com superfície de 1,5 a 2,1 m² reutilizados de acordo com normas de procedimento adotadas para pacientes em tratamento dialítico crônico. Acesso venoso central obtido por meio da instalação de cateter de duplo lúmen em veias subclávias ou jugulares internas direita ou esquerda, implantado à beira do leito pelo nefrologista, após assepsia e anestesia local com lidocaína a 2%. Cada sessão de hemodiálise teve duração de 3 a 4 horas, sendo realizada em número de três a seis vezes por semana. Após cada sessão era realizado cálculo da dose de diálise recebida (Kt/V), utilizando dosagens de uréia sérica pré e pós-sessão.

b) Diálise Peritoneal Contínua (DPC): sessões contínuas de diálise peritoneal (cada sessão com duração de 24 horas), realizadas por meio de cateteres flexíveis de dois *cuffs* (cateter de *Tenckhoff*), implantados à beira do leito pelo nefrologista, após leve sedação com midazolan, assepsia e anestesia local com lidocaína a 2%. Os ciclos de infusão, permanência e drenagem foram realizados de modo manual ou automático (através de cicladoras). Foram utilizadas soluções para infusão peritoneal com volume variável (conforme prescrição da diálise) e concentrações de glicose a 1,5; 2,5 ou 4,25% de acordo com o estado volêmico de cada paciente. Ao final de cada sessão era calculada a dose de diálise recebida (Kt/V) através da dosagem da uréia sérica e em amostras do líquido peritoneal drenado.

3.3.5 Exames laboratoriais realizados

Foram realizadas dosagens séricas de uréia (também dosada no líquido peritonial), creatinina, potássio e cálcio não-ionizável utilizando o reativo específico por tecnologia de química seca, através do equipamento *Vitrus 750 e 950* da *Johnson & Johnson*. Foi também realizada gasimetria arterial ou venosa para dosagem de pH e bicarbonato utilizando o aparelho *ABL 555 Radiometer Copenhagen*.

Os valores de referência de normalidade considerados para estes métodos foram:

- Uréia: 19 – 42 mg/dl para homens e 15 – 37 mg/dl para mulheres;
 - Creatinina: 0,8 – 1,5 mg/dl para homens e 0,7 – 1,2 mg/dl para mulheres;
 - Potássio: 3,6 – 5,0 mEq/l;
 - Cálcio não ionizável: 8,4 – 10,2 mEq/l;
 - pH: 7,35 – 7,45;
 - Bicarbonato: 22 -26 mEq/l
-

3.3.6 Cálculos realizados

a) ATN-ISS (Índice de Severidade Individual da NTA) ⁵⁰:

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

Sendo:

- Sexo: masculino = 1; feminino = 2
- Oligúria (diurese menor que 400 ml/24 hs) = 1
- Hipotensão = 1 quando da presença de pressão arterial sistólica menor a 100 mmHg por mais de 10 horas, independente do uso de drogas vasoativas
- Icterícia = 1 quando a dosagem de bilirrubinas total é superior a 2 mg/dl
- Demais variáveis: 0= não; 1= sim

O resultado indica a probabilidade de óbito do paciente com IRA por NTA no momento de sua realização.

b) Dose de diálise recebida após cada sessão de hemodiálise (Kt/V recebido^{53, 58}):

$$\text{Single-Pool } Kt/V = -\ln[(R1 - (0.008 \times t)] + \\ [4 - (3.5 \times R1)] \times UF/\text{peso pós}$$

Onde:

R1= índice de remoção de uréia: uréia pré-diálise – uréia pós-diálise/ uréia pré-diálise

UF= ultrafiltração: líquido retirado do paciente durante a diálise

t= tempo em minutos

c) Dose de diálise recebida após cada sessão de DPC (Kt/V recebido⁵⁸):

$$Kt/V = \text{média da uréia do dialisato (mg/dl) / média da uréia plasmática pré e pós-diálise (mg/dl) X volume drenado 24 h(ml) / volemia (ml)}$$

Para o cálculo do Kt/V recebido tanto na hemodiálise convencional quanto na DPC foi utilizado o fator de correção de 0,8; de acordo com Himmelfarb e cols⁵⁹. Segundo estes autores, em pacientes com IRA, o volume de distribuição de uréia excede em 20% a água corporal total.

d) Peso:

Realizado de acordo com a capacidade de locomoção do paciente:

- Presente: utilizada balança digital ou analógica
- Ausente: realizada estimativa de peso através da fórmula de duas variáveis ⁶⁰:

Homem: $(\text{circunferência braquial} \times 2,31) + (\text{circunferência da panturrilha} \times 1,5) - 50,1$

Mulher: $(\text{circunferência braquial} \times 1,63) + (\text{circunferência da panturrilha} \times 1,43) - 37,46$

e) Estimativa de volume:

Realizada através da Fórmula de Watson ⁶¹:

- Mulheres: $V = -2.097 + [0.1069 \times \text{Estatura(cm)}] + [0.2466 \times \text{Peso (kg)}]$
 - Homens: $V = 2.447 - [0,09156 \times \text{idade(anos)}] + [0.1074 \times \text{Estatura(cm)}] + [0.3362 \times \text{Peso(kg)}]$
-

3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A coleta e análise de dados foram realizadas exclusivamente pelo autor do trabalho.

Por tratar-se de estudo retrospectivo, não houve necessidade de obtenção de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente para participação no estudo.

Este trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, sendo aprovado em 03 de abril de 2006, conforme anexo 2.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Sigma-Stata versão 3.1*. Os dados são apresentados em média, desvio-padrão ou mediana.

Para comparação entre os grupos foi utilizado o *teste T de Student* para dados paramétricos e o *teste de Mann-Withney* para dados não-paramétricos. Para comparações entre proporções em amostras independentes foi utilizado o *teste do Qui-quadrado* e o *teste exato de Fisher* e para comparações entre e dentro de populações multinomiais o *teste de Goodman*. O nível de significância utilizado foi de 5% ($p < 0,05$).

4 Resultados

Foram analisados 1561 pacientes cadastrados no livro de registro de atendimentos utilizado pelo Grupo de Interconsultas. Destes, 861 foram excluídos por não apresentarem o diagnóstico de IRA por NTA. Entre os 700 pacientes restantes, 333 foram submetidos à diálise em algum momento do seguimento. Destes, 247 foram excluídos conforme os critérios adotados, restando 86 pacientes, que foram alocados nos grupos GI (23 pacientes, submetidos a diálise com níveis de uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes, submetidos a diálise com níveis de uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico). A figura 1 mostra estes resultados.

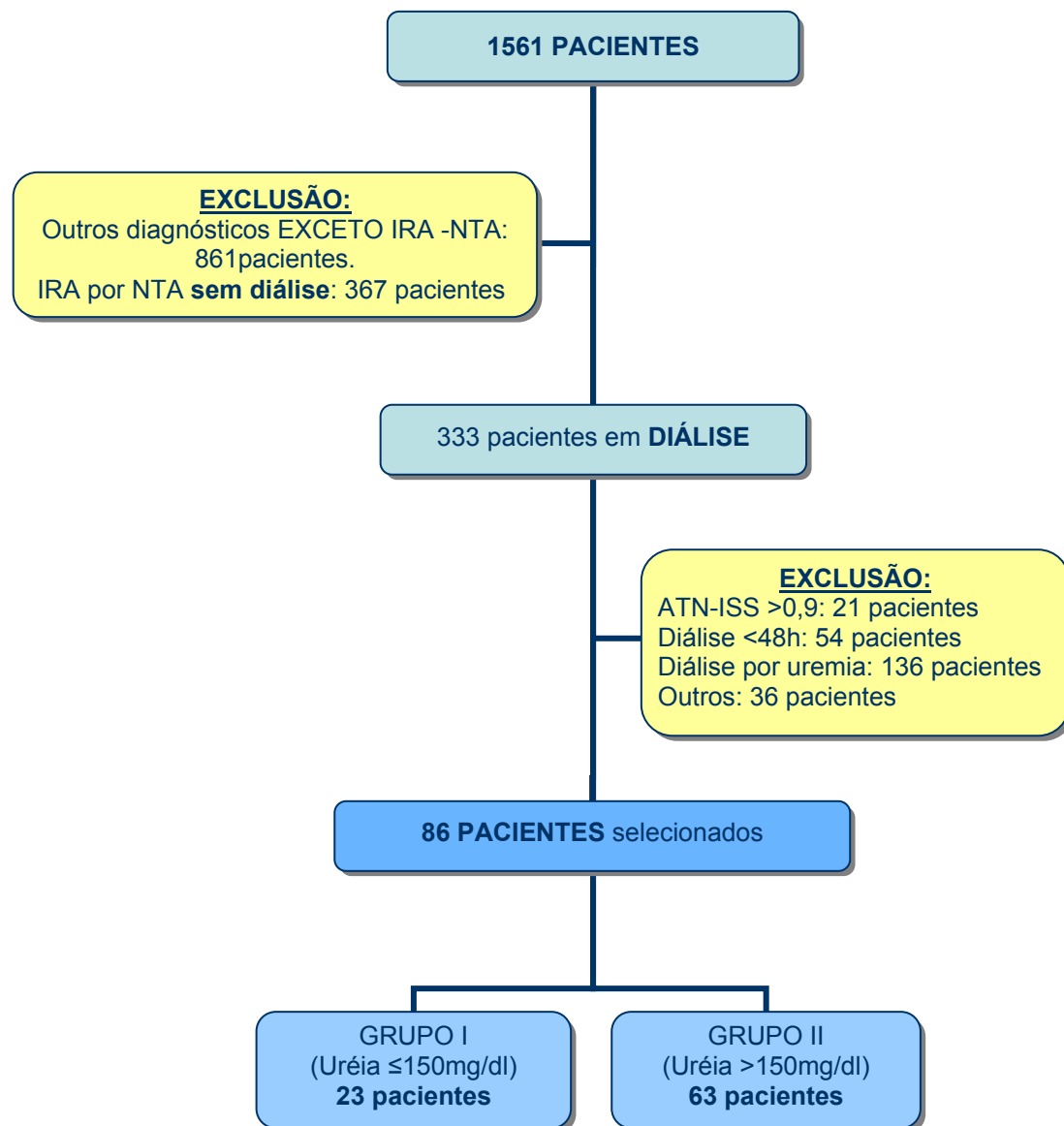


Figura 1 - Distribuição dos pacientes analisados e constituição dos grupos estudados (GI: pacientes submetidos a diálise com níveis de uréia sérica ≤ 150 mg/d e GII: pacientes submetidos a diálise com níveis de uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

A tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos pacientes em ambos os grupos. Não houve diferença em relação à percentagem de pacientes do gênero masculino (GI= 47,8% e GII= 69,8%; ns) e da raça branca (GI= 78,3% e GII= 93,6%; ns). A mediana de idade foi de 61 anos no GI e de 63 anos no GII (ns), sendo que 52,2% dos pacientes do GI tinham idade maior que 60 anos, o mesmo ocorreu com 50,8% dos pacientes do GII (ns). A mediana do ATN-ISS foi de 0,61 no GI e de 0,67 no GII (ns). Quarenta e três virgula cinco por cento dos pacientes do GI e 66,7% dos pacientes do GII estavam internados em enfermarias clínicas (ns), enquanto a percentagem de pacientes acompanhados em UTI foi de 69,6% no GI e de 77,8% no GII (ns), com mediana do índice APACHE II também semelhante (GI= 21 e GII= 28; ns). As percentagens de pacientes submetidos à ventilação mecânica (GI= 65,2% e GII= 68,2%; ns) e necessidade de utilização de drogas vasoativas (GI= 56,5% e GII= 52,4%; ns) também foram semelhantes entre os grupos. Em relação às variáveis laboratoriais, a mediana da creatinina basal no GI foi de 1,2 e no GII de 1,3 mg/dl (ns). Vinte e um vírgula sete por cento dos pacientes de GI e 46% do GII apresentaram creatinina basal acima de 1,5 mg/dl (ns). A mediana da depuração plasmática estimada da creatinina basal também foi semelhante entre os grupos (60,7 ml/min no GI e 41,6 ml/min no GII; ns). Os grupos não apresentaram diferenças no dia da primeira avaliação nefrológica quanto à mediana do débito urinário (GI= 240 ml e GI= 560 ml; ns), à percentagem de oligúria (GI= 47,8% e GII= 33,4%; ns), à mediana de creatinina sérica (3,3 mg/dl no GI e 4,4 mg/dl no GII; ns) e à média ($\pm$ DP) do potássio sérico (5,1

$\pm 1,0$ mEq/L no GI e $5,0 \pm 1,2$ mEq/L no GII; ns). Quanto à mediana dos níveis de uréia sérica no primeiro dia da avaliação nefrológica, esta foi maior no GII (179 mg/dl) quando comparada ao GI (95 mg/dl; $p<0,001$).

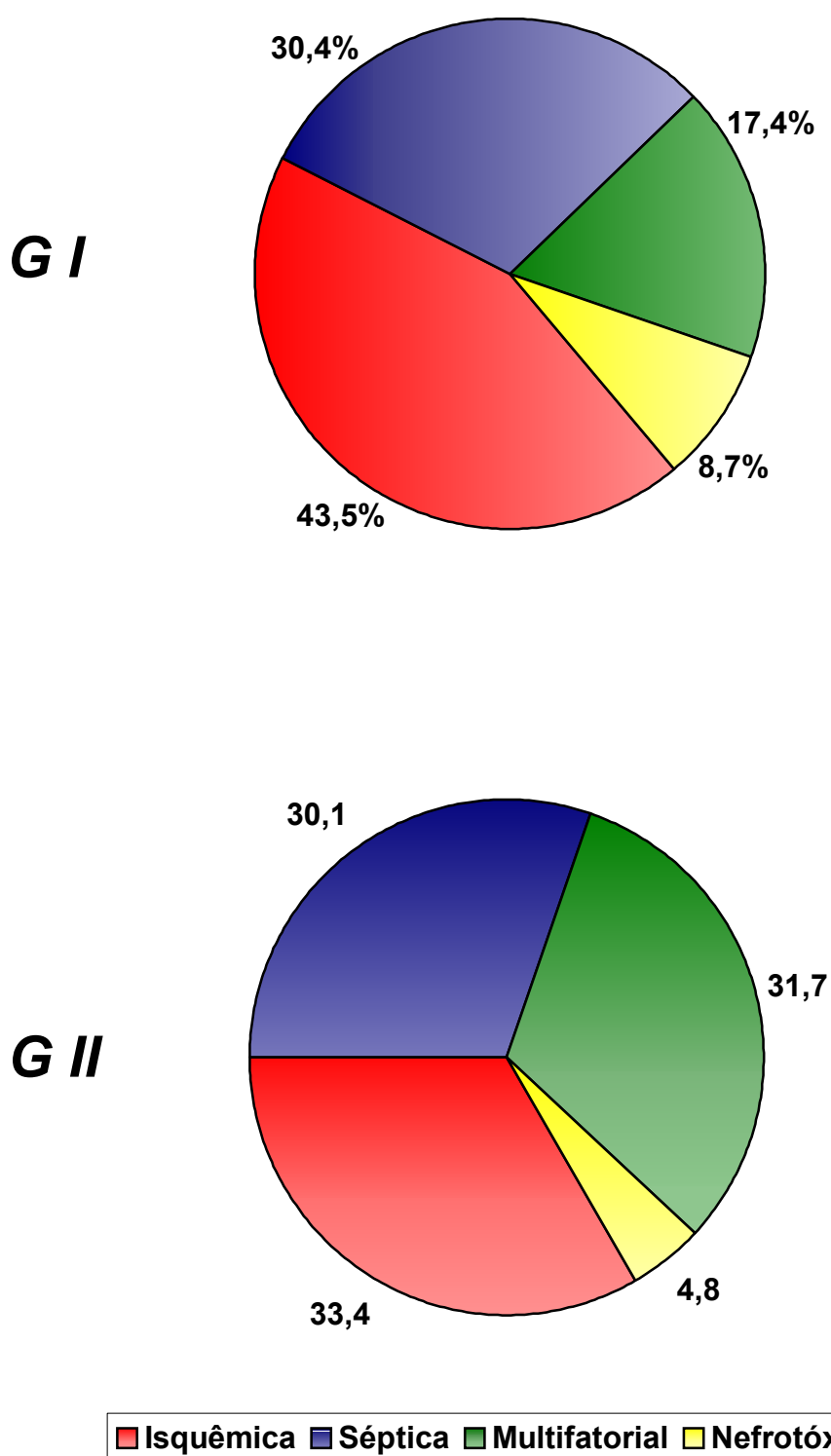
Não houve diferença entre os grupos em relação à etiologia da NTA, sendo observado isquemia em 43,5% de GI e em 33,4% de GII, seguida de sepse em 30,4% de GI e em 30,1% de GII e causas multifatoriais (GI= 17,4% e GII= 31,7%), $p=ns$; conforme mostrado na figura 2.

As principais indicações de diálise estão mostradas na figura 3. Hipervolemia foi a indicação mais freqüente no GI quando comparado ao GII (65,2% e 14,3% respectivamente; $p<0,05$), enquanto azotemia foi a indicação mais freqüente no GII quando comparado ao GI (50,8% e 17,4% respectivamente; $p<0,05$).

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais da população estudada, de acordo com os grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

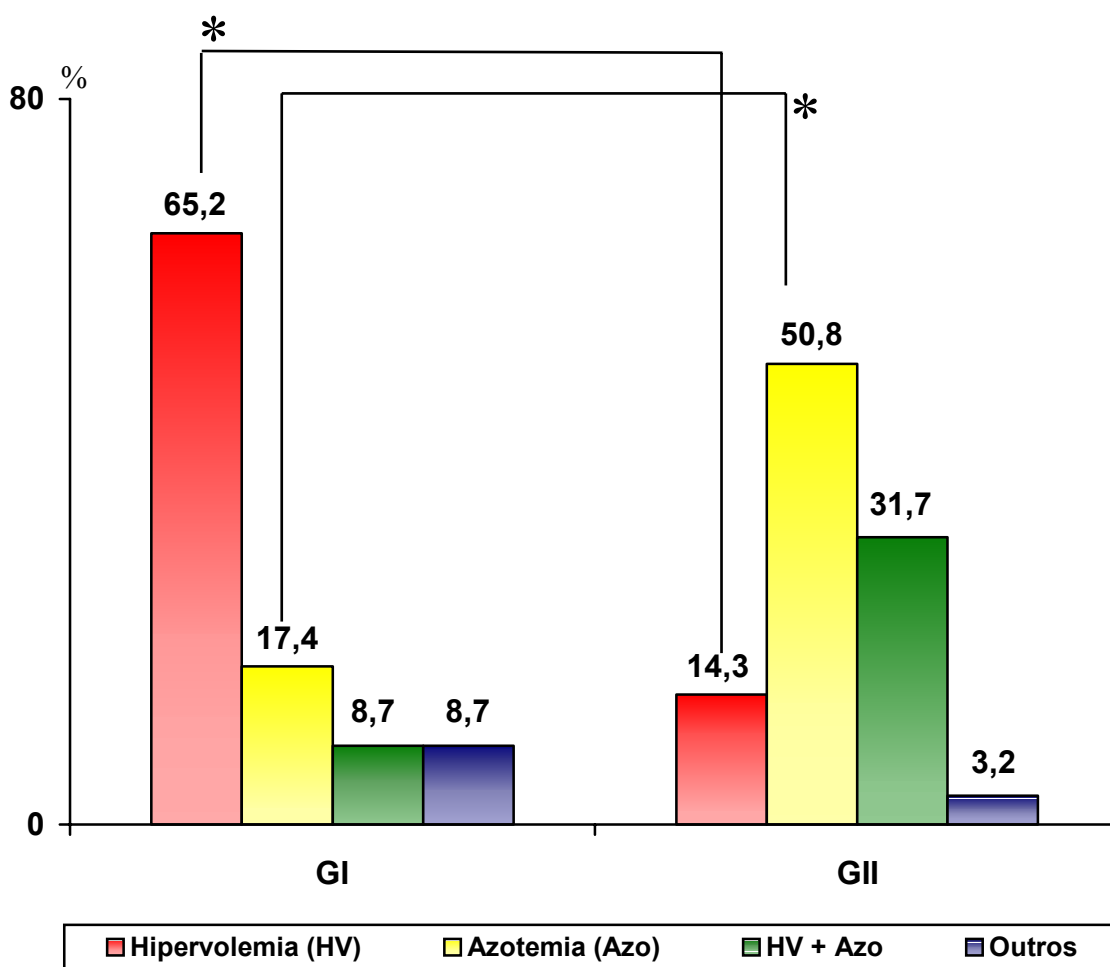
	GI	GI	p
N	23	63	
Gênero masculino (%)	47,8	69,8	ns
Raça branca (%)	78,3	93,6	ns
Idade (mediana em anos)	61 (43,7-70,2)	63 (51,0-71,7)	ns
Idade >60 anos (%)	52,2	50,8	ns
ATN-ISS (mediana)	0,61 (0,4-0,8)	0,67 (0,5-0,8)	ns
Internação Cínica (%)	43,5	66,7	ns
Internação em UTI (%)	69,6	77,8	ns
APACHE II (mediana)	21 (17-24)	28 (18-31)	ns
Ventilação mecânica (%)	65,2	68,2	ns
Droga vasoativa (%)	56,5	52,4	ns
Creatinina basal (mg/dl) (mediana)	1,2 (0,9-1,5)	1,35 (1,0-2,4)	ns
IRC prévia			
Creatinina basal > 1,5 mg/dl (%)	21,7	46,0	ns
Dep est creat (ml/min) (mediana)	60,7(53,7-89,7)	41,6(29,7-80,8)	ns
Primeira avaliação nefrológica			
Diurese (mediana em ml)	240 (110-635)	560 (160-1040)	ns
Oligúria (%)	47,8	33,4	ns
Creatinina (mediana em mg/dl)	3,3 (2,0-5,2)	4,4 (3,4-5,8)	ns
Uréia (mediana em mg/dl)	95 (73,2-112,0)	179(132,0-225,0)	<0,001
Potássio (média $\pm$ DP em mEq/l)	5,1 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 1,2	ns

ATN-ISS: escore individual de severidade para necrose tubular aguda ⁵⁰; UTI: unidade de terapia intensiva; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* ⁵⁶; IRC: insuficiência renal crônica; Dep est creat= depuração estimada da creatinina plasmática; ns: $p>0,05$.



p=ns

Figura 2 - Etiologia da NTA de acordo com os grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)



* $p < 0,05$

Figura 3 - Indicações de diálise de acordo com os grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

Em relação às variáveis relacionadas ao acompanhamento nefrológico e dialítico dos pacientes, os grupos também apresentaram resultados semelhantes, conforme apresentado na tabela 2. O intervalo de tempo entre o diagnóstico da IRA e o chamado da Equipe de Nefrologia apresentou mediana de 2,5 dias no GI e de 3 dias no GII dias (ns), enquanto a mediana do tempo de seguimento pela Equipe da Nefrologia foi de 13 dias no GI e de 13,5 no GII (ns). Quanto à mediana da creatinina sérica no momento que antecedeu a diálise (pré-diálise), observou-se que os pacientes do GI apresentaram valor inferior (4,1 mg/dl) ao dos pacientes do GII (6,4mg/dl), $p < 0,05$. A mediana do número de sessões de diálise realizadas foi de 9 no GI e de 8 no GII (ns) e a percentagem de pacientes com dose de diálise quantificada através do Kt/V foi de 43,5% no GI e 46,0% no GII (ns). Não houve diferença entre as modalidades dialíticas realizadas em cada grupo. Foram submetidos à DPC 52,8% dos pacientes de G I e 68,2% de G II (ns). Realizaram hemodiálise 43,5% de G I e 20,7% de G II (ns). Ambos os métodos foram realizados em 4,3% de G I e em 11,1% de G II (ns).

A figura 4 mostra os dados relacionados ao controle da uréia e à quantificação de dose de diálise em ambos os grupos. No GI, a média da uréia sérica durante o tratamento dialítico foi de $102,1 \pm 49,3$ mg/dl, inferior aos valores encontrados no GII ($145,3 \pm 54,8$ mg/dl; $p < 0,001$). Embora pacientes do GI apresentassem menor média da uréia sérica no momento da indicação de diálise, quando comparados aos pacientes do GII ($113 \pm 27,8$ e $237 \pm 52,4$ mg/dl respectivamente; $p < 0,001$), não houve diferença em

relação aos valores da média do Kt/V ($0,62 \pm 0,16$ e $0,54 \pm 0,11$, respectivamente, ns) nos pacientes com dose de diálise quantificada. A média da dose de diálise semanal em toda a amostra foi Kt/V de 3,7.

Tabela 2 - Variáveis relacionadas ao acompanhamento nefrológico e dialítico nos grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

	GI	GI I	p
Chamado nefro* (dias)	2,5 (2-3)	3 (2-4)	ns
Seguimento nefro†(dias)	13 (10,2-28)	13,5 (7-24)	ns
Creatinina pré-diálise (mg/dl)	4,1 (2-5,2)	6,4 (3,4-5,8)	<0,05
Nº sessões diálise	9 (3-10,7)	8 (4-13)	ns
Pacientes com Kt/V (%)	43,5	46,0	ns
Método dialítico			
<i>Diálise peritoneal (%)</i>	52,8	68,2	ns
<i>Hemodiálise (%)</i>	43,5	20,7	ns
<i>Ambos (%)</i>	4,3	11,1	ns

*: intervalo de tempo entre o diagnóstico de IRA e o chamado da equipe de Nefrologia

†: número de dias de seguimento realizado pela equipe de Nefrologia

Creatinina pré-diálise: creatinina sérica dosada no momento que antecedeu a realização da diálise

Valores expressos em mediana

Ns = $p > 0,05$

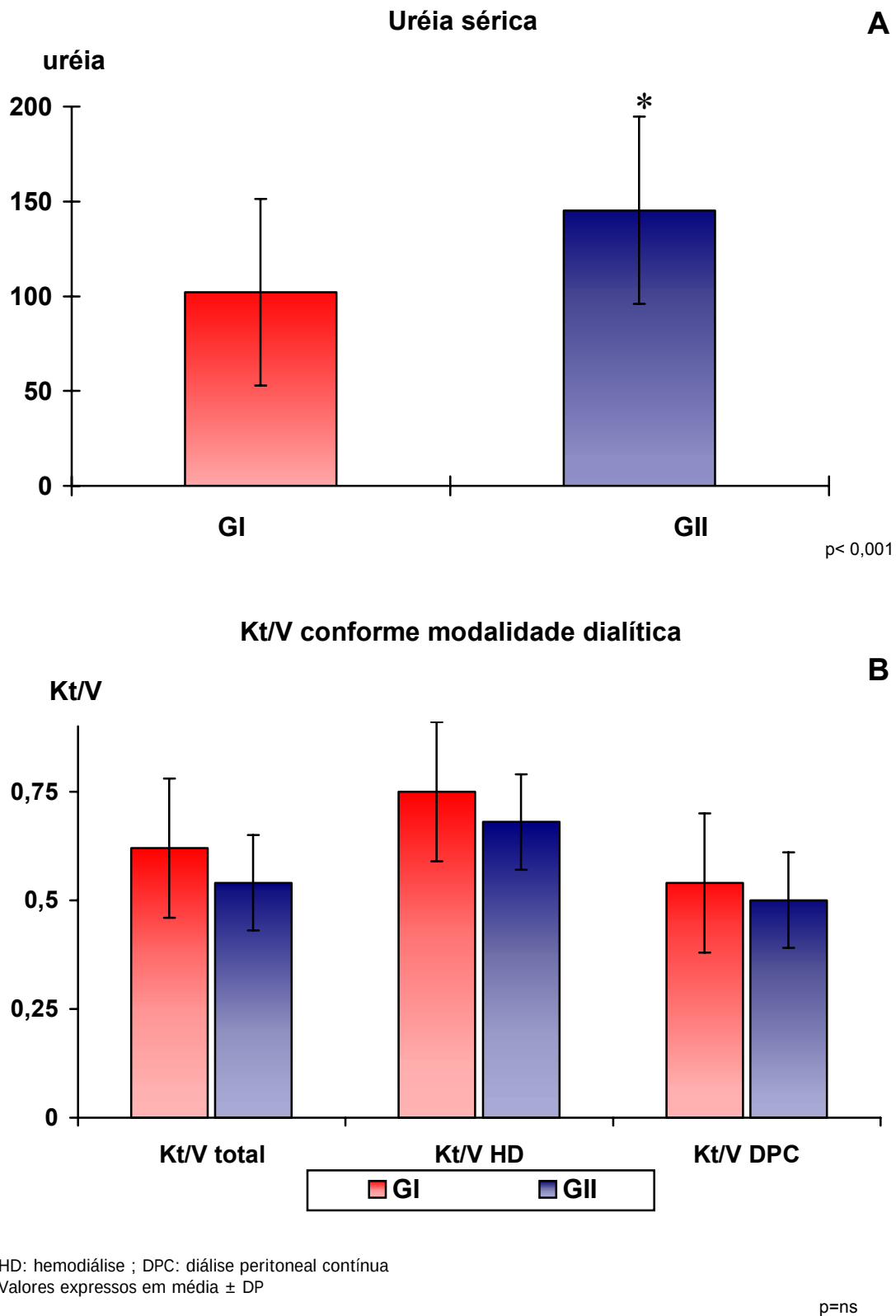


Figura 4 - Uréia sérica (4A) e Kt/V médio recebido (4B) conforme modalidade dialítica nos grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica $\leq$ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica $>$ 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

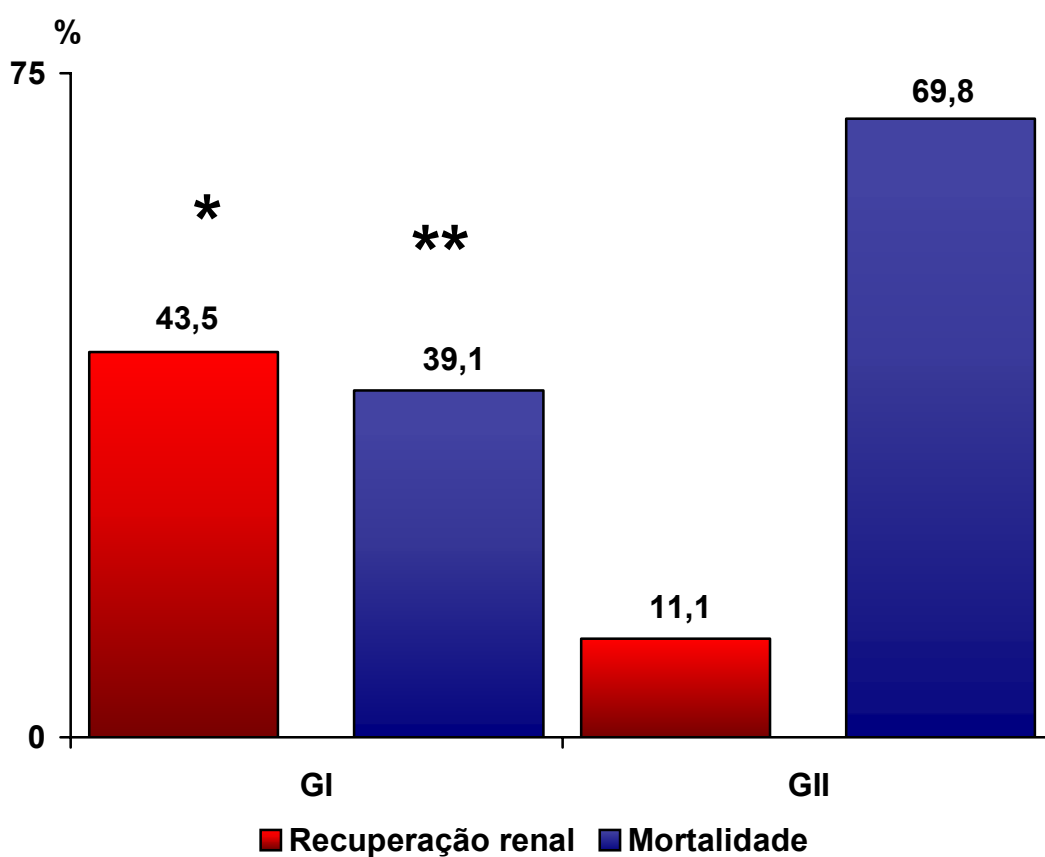
Em relação à evolução dos pacientes com IRA, os resultados foram estudados avaliando grupos e alguns subgrupos.

A mortalidade geral foi de 61,6% e a recuperação renal completa foi de 20,5% do total de pacientes avaliados (51,5% dos sobreviventes). No GI a mortalidade foi menor (39,1%) que a apresentada por GII (69,8%; $p<0,05$), enquanto a recuperação completa da função renal foi menos freqüente nos pacientes do GII (11,1%; equivalente a 36,8% dos sobreviventes) do que naqueles do GI (43,5%; 71,4% dos sobreviventes; $p<0,05$ em ambos), conforme mostrado na figura 5. Não houve diferença estatística quanto à recuperação renal parcial (GI= 13,0% e GII= 11,1%; ns – equivalentes a 21,4% e 36,8% dos sobreviventes, respectivamente; ns) e ausência de recuperação renal (GI= 4,3% e GII= 7,9%; ns – equivalentes a 7,1% e 26,3% dos sobreviventes, respectivamente; ns).

No subgrupo de pacientes internados em UTI a recuperação renal total foi significativamente maior nos pacientes do GI (43,7%) que nos pacientes do GII (12,2%; $p<0,05$), o mesmo ocorreu nos pacientes com creatinina basal inferior a 1,5 mg/d, (GI= 43,7% e GII= 12,5%; $p<0,05$). No subgrupo de pacientes com indicação de diálise por azotemia, no GI não houve óbito e a recuperação renal total foi de 75%, enquanto a percentagem de óbitos no GII foi de 65,6% ($p<0,05$ x GI) e a recuperação total de função renal de 15,6% ($p<0,05$ x GI). Quando analisado somente pacientes que tiveram dose de diálise quantificada por Kt/V, não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto à mortalidade (GI= 40% e GII= 62,1%;

ns), nem quanto à recuperação renal total (GI= 40% e GII= 13,7%; ns). Estes dados são mostrados na figura 6.

A figura 7 apresenta a distribuição dos pacientes de ambos os grupos de acordo com três níveis de gravidade conforme ATN-ISS (baixa: < 0,3; intermediária: 0,3 – 0,7 e alta: > 0,7). Classificação estabelecida apenas neste trabalho, procurando subtrair pacientes com gravidades extremas (baixa e alta). No intervalo classificado como gravidade intermediária houve menor mortalidade dos pacientes do GI (22,2%) quando comparado ao GII (76%; $p<0,05$), o que não ocorreu nos intervalos classificados como gravidade menor (mortalidade em GI de 33,3% e GII de 30%; ns) e maior (GI= 54,5% e GII= 78,5%; ns). Os valores de Kt/V nos paciente de GI e GII, no intervalo classificado como gravidade intermediária, foram semelhantes (0,54 e 0,49 respectivamente; ns).



* $p < 0,05$ GI x GII

** $p < 0,05$ GI x GII

Figura 5 - Mortalidade e recuperação completa da função renal nos grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

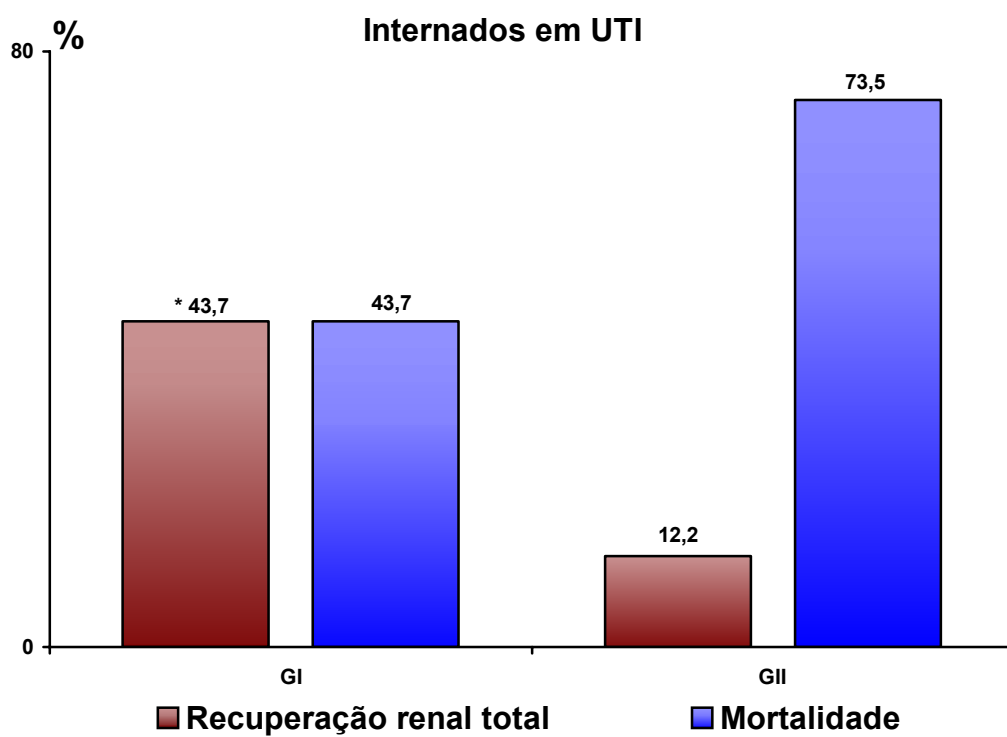


Figura 6 A

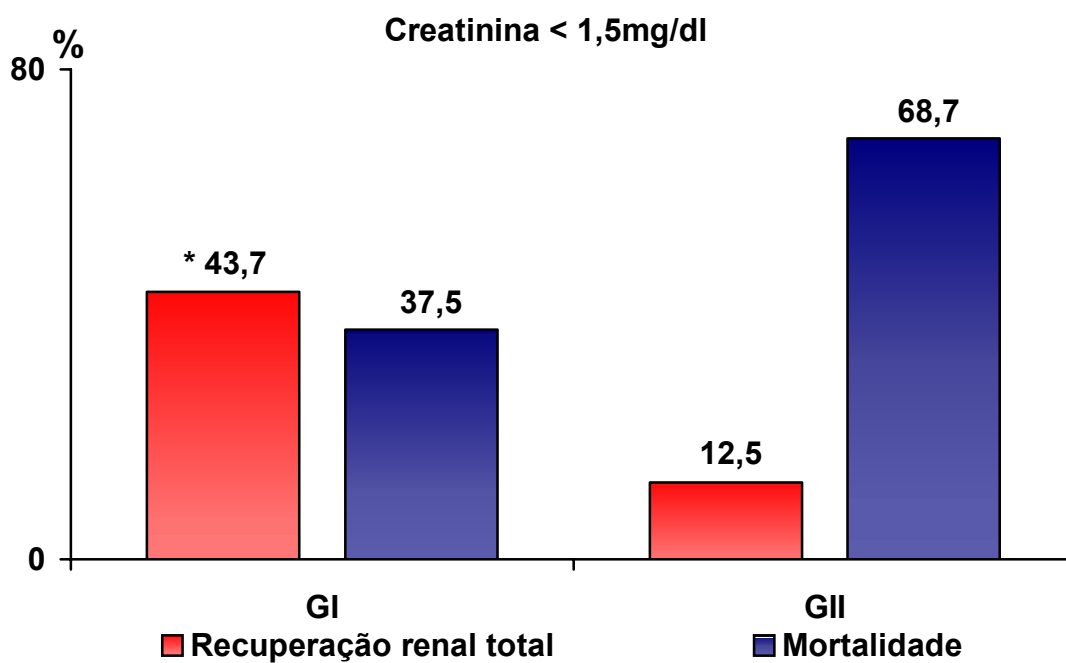


Figura 6 B

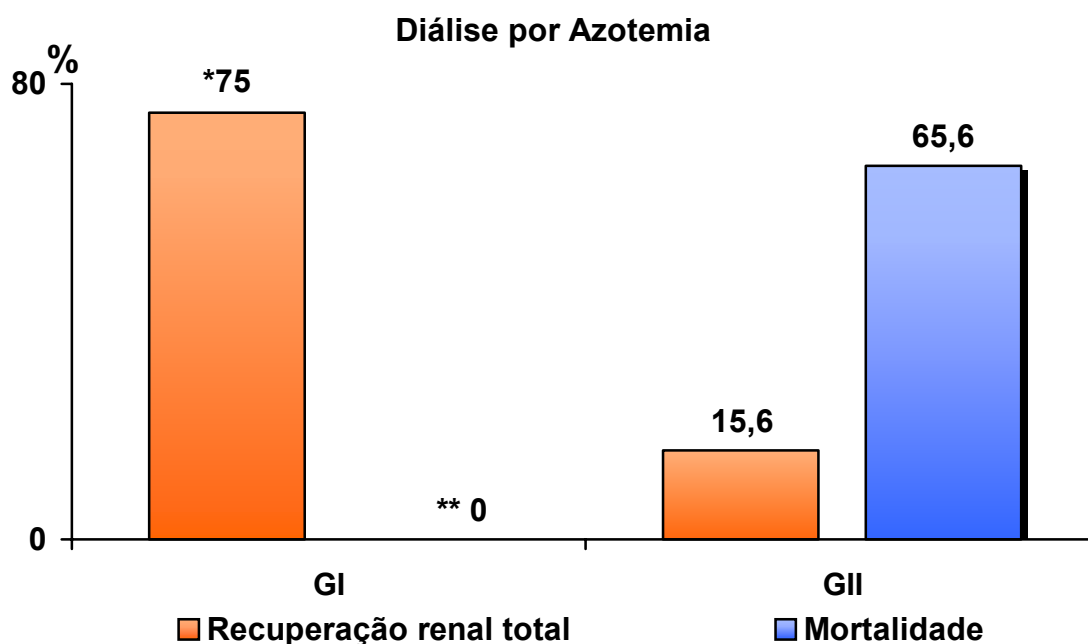


Figura 6 C

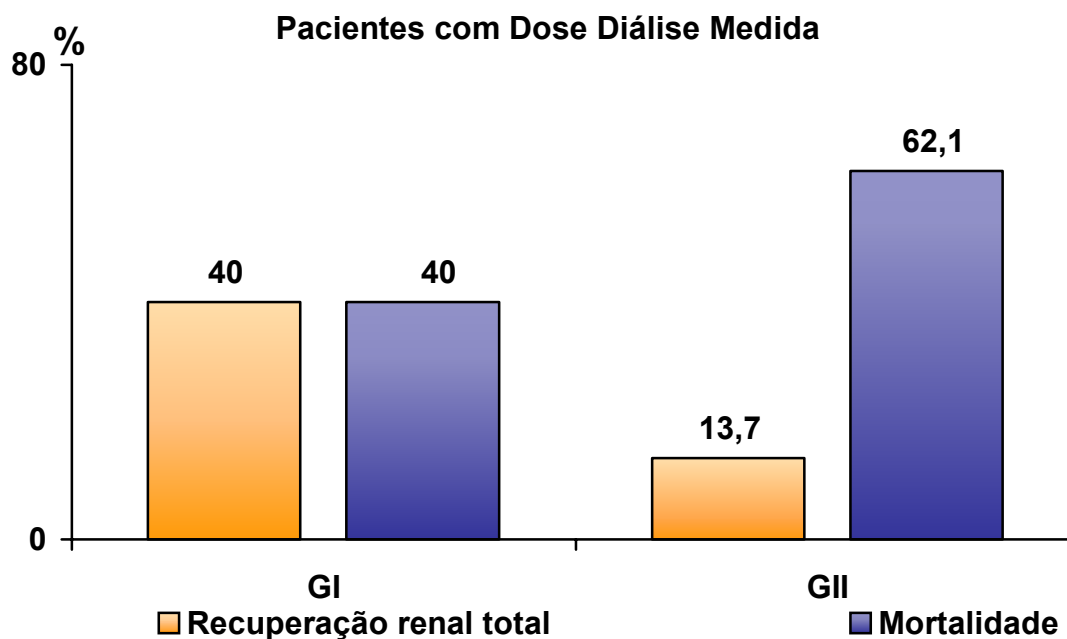


Figura 6 D

**p<0,05 GI x GII
 *p<0,05 GI x GII

Figura 6 - Mortalidade e recuperação renal dos pacientes internados em UTI (6A), com creatinina basal inferior a 1,5 mg/dl (6B), submetidos a diálise por azotemia (6C) e dose de diálise quantificada pelo Kt/V (6D) nos grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica ≤ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

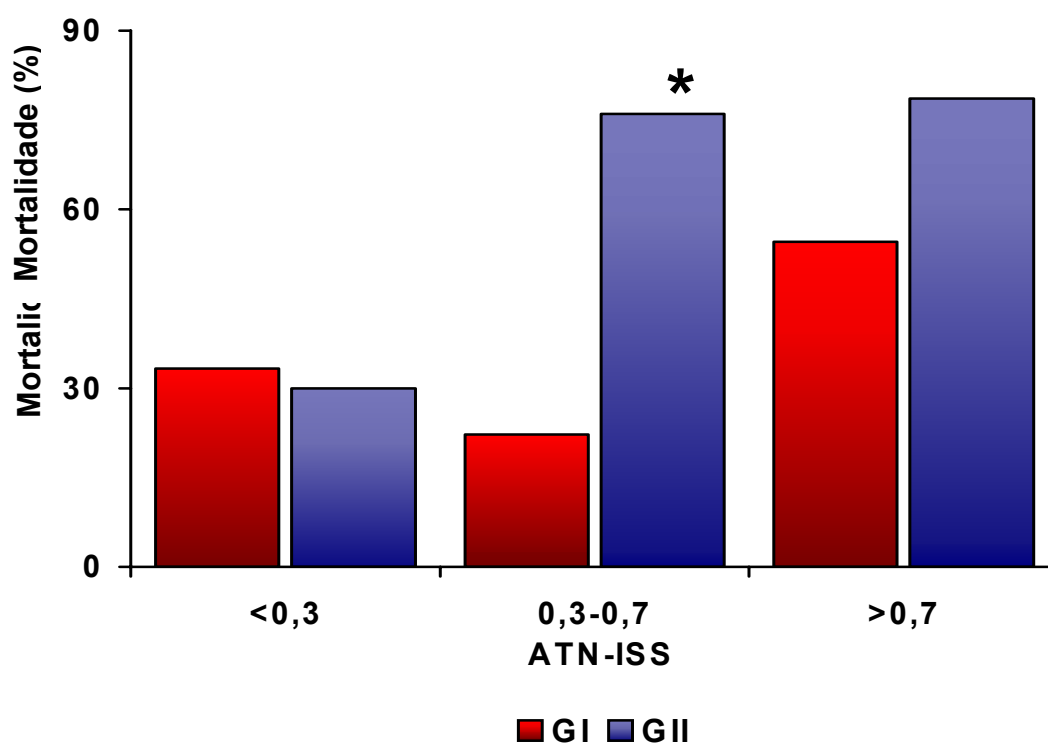


Figura 7 - Mortalidade dos pacientes de acordo com três níveis de gravidade conforme ATN-ISS (menor: < 0,3; intermediário: 0,3-0,7 e maior: > 0,7) nos grupos estudados: GI (23 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica $\leq$ 150 mg/dl) e GII (63 pacientes submetidos a diálise com uréia sérica > 150 mg/dl no momento de indicação do procedimento dialítico)

5 Discussão

O momento de iniciar a diálise em pacientes com diagnóstico de IRA, embora ainda controverso, é crucial e pode influenciar diretamente a evolução destes pacientes. Na maioria dos estudos é a ascensão da uréia, denominada de azotemia, que determina a indicação da diálise, inclusive de diálise precoce, muito embora se saiba que para esta conduta não exista consenso. A falta de critérios de indicação precoce de terapia substitutiva renal contribui para a tradicional condução da IRA, fundamentada no aparecimento de alterações laboratoriais ou clínicas.

No presente estudo foram avaliados os efeitos decorrentes da terapia dialítica iniciada com valores de uréia abaixo dos atualmente preconizados sobre a mortalidade e recuperação renal de pacientes portadores de IRA por NTA.

Não obstante iniciada com grande número de pacientes, nesta coorte retrospectiva foram avaliados apenas dois pequenos grupos. Essa redução ocorreu, sobretudo, devido à exclusão de pacientes que iniciaram a diálise já com a presença de sinais clínicos de uremia, em estágio avançando de doença renal. Além disso, outros critérios de exclusão foram adotados, tais como ATN-ISS superior a 0,9 no momento da avaliação nefrológica (associado com mortalidade próxima a 100%)⁵⁰ e a diálise realizada por tempo inferior a 48 horas. Este último critério foi utilizado para afastar pacientes com doença renal leve, submetidos à diálise sem necessidade ou com indicação imprecisa e aqueles muito graves, que morreram após o início desta terapia. Provavelmente, nestas situações o reduzido tempo de diálise não causou influência na evolução destes

pacientes. Apesar disso, a porcentagem de pacientes dialisados não foi um fator limitante, uma vez que foi próxima a de outros estudos realizados nesta mesma Instituição, tais como aqueles apresentados por Barretti e Soares em 1997¹⁸ e por Balbi e cols em 2003⁵².

Os grupos avaliados neste estudo foram semelhantes em diversas variáveis estudadas, tais como características clínicas, índices prognósticos, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica, bem como os métodos de diálise utilizados e as variáveis da terapia dialítica. Houve diferença apenas em relação aos valores de uréia sérica obtida no momento da primeira avaliação da equipe de Nefrologia (GI: 95 e GII: 179mg/dl), o que era esperado pela divisão proposta entre os grupos, porém de grande importância. Lima e cols⁶³ demonstraram, em condições semelhantes, *odds ratio* (OR) de seis em pacientes com valores de BUN superiores a 70mg/dl e Mehta e cols⁶⁴, OR de 1,02 por mg/dl de BUN.

No presente trabalho foram utilizados dois índices prognósticos, sendo um deles utilizado em UTI (APACHE II) e outro específico para IRA (ATN-ISS). Nesta Instituição o APACHE II mostrou boa correlação com a mortalidade em pacientes internados nas UTIs, como mostrado por Matsui e cols⁶⁴, enquanto o ATN-ISS apresentou boa discriminação e excelente calibração, conforme estudo de Balbi e cols⁵². Os valores elevados destes índices mostraram que, além de graves, os pacientes de ambos os grupos apresentavam expressivo risco de mortalidade.

Embora com mortalidade global semelhante a de outros estudos, inclusive os realizados neste serviço^{52,65}, a mortalidade observada nos pacientes submetidos à diálise com uréia abaixo de 150 mg/dl foi estatisticamente inferior àquela observada nos pacientes que dialisaram com uréia acima destes valores.

Apesar da inexistência do conceito de diálise precoce, há diversos trabalhos em que são mostrados os benefícios obtidos quando o momento de início da diálise é antecipado. Mehta²⁹ afirma que para se instituir a terapia dialítica precoce é indispensável uma mudança na tradicional condução da IRA. Para Bellomo e Ronco²⁸ não existem critérios cientificamente estabelecidos para o início da diálise e muitos dos dados sugerem não ser apropriado aplicar os mesmos critérios de indicação do paciente com insuficiência renal crônica no paciente com IRA, como tem sido realizado. Além disso, afirmam também que, apesar de desejada a diálise precoce, esta terapêutica é habitualmente retardada o máximo possível.

As primeiras referências à terapia substitutiva renal precoce são do final da década de 50³⁰. Naquela ocasião esta conduta foi denominada “diálise profilática” e foi inserida em um contexto diferente do vivido hoje. Àquela época a diálise era aplicada apenas em estágio terminal da IRA, contribuindo diretamente para a elevada mortalidade observada. A introdução de um novo conceito, que considerou a importância do início da terapia dialítica, possibilitou a antecipação deste procedimento baseando-se nos níveis de uréia. Surgia com isso a azotemia como indicação de diálise.

Inicialmente foram utilizados valores ainda muito elevados para os padrões atuais (em torno de 400 mg/dl^{31, 32}), ao longo dos anos, estes níveis foram gradativamente reduzidos até atingirem aqueles utilizados atualmente (200 mg/dl)^{3,35}. Mais recentemente, Gettings e col⁴⁶ demonstraram que pacientes portadores de IRA pós-traumática submetidos à diálise com valores de BUN abaixo de 60 mg/dl (grupo denominado diálise precoce) apresentaram maior sobrevida (39%) do que aqueles tratados com valores de BUN superiores a 60 mg/dl (diálise tardia – 20,3%; $p < 0,05$). Ainda neste estudo, os autores observaram que, ao indicar a diálise de acordo com outros pontos de corte, níveis de até 70 mg/dl também possibilitavam a obtenção de maior sobrevida. Baseado nestes dados, no presente estudo foi definido o valor de uréia sérica de 150 mg/dl para ser utilizado na constituição de dois grupos de pacientes.

Outros trabalhos também mostraram que pacientes que iniciaram a diálise com valores reduzidos de uréia sérica apresentaram melhor prognóstico. Ronco e cols⁴², ao avaliar os efeitos de diferentes doses de hemofiltração venovenosa contínua na evolução de pacientes com IRA, mostraram que, nos três grupos avaliados, os sobreviventes apresentaram, antes do início da aplicação da terapia substitutiva renal, menores níveis de uréia sérica. Não houve diferença entre a dose de diálise recebida pelos pacientes dos diferentes grupos avaliados em relação aos sobreviventes e não sobreviventes. Neste estudo, em cada grupo, a sobrevida foi maior naqueles tratados com uréia mais baixa.

Oudemans-vans Straaten e cols ⁴⁵ avaliaram a evolução de pacientes críticos submetidos a hemofiltração intermitente de alto volume e mostraram que a mortalidade observada foi menor que a predita por vários índices prognósticos (APACHE II, SAPS II e ATN-ISS). Dentre os motivos apontados pelos autores, destacou-se o fato dos pacientes terem sido dialisados precocemente. A diálise foi ainda mais precoce naqueles com oligúria (tratados com valores de BUN mais baixos: 67 x 83 mg/dl nos pacientes não-oligúricos) e nos portadores de choque séptico. Nos pacientes não-oligúricos a hemofiltração foi iniciada mais tarde, porém ainda considerada precoce naqueles que necessitaram de ventilação mecânica e que apresentavam sobrecarga hídrica. Entretanto, não foi referido pelos autores se doentes submetidos a diálise precocemente receberam dose de diálise igual àqueles tratados tardiamente, fato que poderia influenciar nos resultados.

Em recente publicação em que foi avaliada a diálise precoce, Liu e cols ⁶⁶ observaram que, embora os pacientes submetidos a diálise com valores de BUN inferiores a 76 mg/dl não apresentassem sobrevida superior àquela dos doentes tratados com valores mais elevados de BUN, o risco relativo de morte foi de aproximadamente 2 nos pacientes submetidos a diálise tardia. Todavia, este estudo, apesar de envolver um número maior de pacientes, não apresentou semelhança entre os grupos; pacientes submetidos a diálise precoce receberam dose maior de diálise se comparados àqueles submetidos a diálise mais tardia.

A terapia dialítica precoce tem sido também estudada na IRA após cirurgia cardíaca. Bent e cols ⁶⁷ mostraram que pacientes submetidos a hemofiltração venovenosa contínua de modo precoce e mais intensamente apresentaram melhor evolução que a predita por índice prognóstico específico para esta situação, embora não tenham definido de modo exato os critérios utilizados para o início precoce da diálise. Em estudos semelhantes, Demirkiliç e cols ⁶⁸ e Elahi e cols ⁶⁹ utilizaram como critério para o início da hemofiltração venovenosa contínua precoce a presença de diurese inferior a 100 ml por 8 horas consecutivas sem resposta à terapia diurética, após a cirurgia, independente dos níveis de uréia e creatinina. No primeiro estudo, os doentes do grupo diálise precoce apresentaram mortalidade inferior àqueles que dialisaram apenas quando atingiam creatinina superior a 5 mg/dl ou potássio acima de 5,5 mg/dl (mortalidade de 23,5 e 55,5%, respectivamente; $p < 0,05$). No segundo estudo, os pacientes do grupo diálise precoce também apresentaram mortalidade inferior (22%) quando comparados àqueles submetidos à diálise “tardia” (43%), que foram dialisados com valores de uréia igual ou superior a 180 mg/dl, creatinina igual ou superior a 2,8 mg/dl ou potássio superior a 6,0 mEq/l; neste segundo estudo os pacientes dialisados precocemente tiveram valor de uréia pré-diálise inferior àqueles do grupo de diálise convencional (143,4 e 160,8 mg/dl, respectivamente, $p < 0,05$).

Entretanto, não existe consenso nos trabalhos que avaliaram a diálise precoce. Gillum e cols ⁴⁸ estudaram pacientes submetidos a terapia dialítica precoce e intensa e observaram que os doentes tratados com o

objetivo de manter valores de BUN menores que 60 mg/dl e creatinina menores que 5,0 mg/dl não apresentaram mortalidade inferior àqueles dialisados na qual se permitia atingir valores de BUN de 100 mg/dl e creatinina de 9 mg/dl (58,8 e 47,1% respectivamente). Contudo, neste estudo foi comparado o efeito simultâneo da diálise precoce e intensa com diálise tardia e pouco intensa. Além disso, os próprios autores ressaltaram que não houve avaliação da diálise precoce, já que permitiram níveis de uréia e creatinina mais elevados que os estudos realizados até aquela ocasião.

Da mesma forma, Bouman e cols ⁷⁰ avaliaram os efeitos da hemofiltração contínua intensa (ritmo de ultrafiltração média de 48,2 ml/kg/minuto) e precoce e observaram que não houve diferença na mortalidade apresentada nos três grupos de pacientes: hemofiltração precoce e intensa, precoce e não intensa e tardia e não intensa. Todavia, dois problemas são observados neste estudo. A mortalidade dos pacientes selecionados foi inferior a apresentada por outros também submetidos a hemofiltração na mesma UTI e não incluídos no estudo. Ademais, o poder estatístico foi pequeno, já que a mortalidade esperada foi muito inferior à obtida pelos pacientes selecionados.

No presente trabalho, pacientes do GI apresentaram maior recuperação renal total que aqueles do GII. Esta recuperação em portadores de IRA tem sido relatada em uma taxa de aproximadamente 40% dos sobreviventes¹. Schiffl ⁷¹ descreve uma taxa de recuperação renal plena entre pacientes submetidos à diálise de 30,2% (57% dos sobreviventes) que

é superior à observada em nosso estudo (20,5% considerando todos os pacientes e de 51,5% dos sobreviventes), porém inferior a apresentada pelos pacientes do GI (43,5% ou 71,4% dos sobreviventes). Nesse estudo, o autor não encontrou nenhum fator associado com a recuperação renal, não avaliando, no entanto, o nível de uréia sérica no início da diálise ou mesmo o momento da aplicação desta terapêutica. Da mesma forma, Palevsky e cols⁷², Mehta e cols¹⁷ e Augustine e cols⁷³, não fizeram referência ao momento do início da diálise como um dos meios capazes de minimizar o impacto da terapia dialítica sobre a recuperação renal na IRA. Gettings e cols⁴⁶ também não mostraram diferença entre a taxa de recuperação renal entre os pacientes do grupo diálise precoce (39% ou 100% dos sobreviventes) e diálise tardia (18,6% ou 91,6% dos sobreviventes).

Embora GI apresentasse maior número de doentes dialisados por hipervolemia, a mortalidade neste grupo foi menor que a observada em GII. Este achado é de grande relevância, já que Foland e cols⁷⁴ demonstraram que a hipervolemia é um considerável fator de risco de mortalidade, o que reforça a importância da diálise precoce. Além disso, os pacientes de GI e GII apresentaram gravidade semelhante, de acordo com as variáveis estudadas. Desta forma, o GI não foi beneficiado por ser constituído de pacientes menos graves, o que poderia promover uma melhor evolução neste grupo independente do início precoce da terapia dialítica, conforme discutido por Gillum e cols⁴⁸.

Apesar do pequeno número de pacientes, a análise de subgrupos revelou diferenças entre os dois grupos. No subgrupo de

pacientes submetidos à diálise por azotemia houve maior recuperação renal e menor mortalidade no GI. Na literatura, não foram encontrados estudos sobre indicação de diálise precoce em pacientes cuja indicação foi somente a azotemia, conforme demonstrado neste trabalho. Esta medida objetivou excluir pacientes submetidos a diálise por hipervolemia, que poderiam ter iniciado a diálise não “precocemente”, mas pela urgência resultante da sobrecarga hídrica.

Como o GII apresentou um grande número de pacientes com creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl e os dados de literatura mostrarem a creatinina sérica elevada como fator de proteção de mortalidade ^{62, 63}, foi optado também por avaliar somente os pacientes com função renal normal (caracterizada por creatinina inferior a 1,5 mg/dl). Também nesta condição os pacientes do GI apresentaram maior recuperação renal.

Diferentemente do observado no trabalho de Liu e cols ⁶⁶, neste estudo houve semelhança entre os dois grupos quanto à dose de diálise semanal obtida, que foram similares aos observados na literatura. Como os apresentados por Augustine e cols ⁷² (Kt/V semanal de 3,6) e ainda superior àquela recebida pelos pacientes de Schiffli e cols ⁴² no grupo dialisado em dias alternados (Kt/V semanal de 3,0).

Outro aspecto importante é o fato de que, neste estudo, pacientes caracterizados como de média gravidade, segundo o ATN-ISS, foram os que mais se beneficiaram da diálise com níveis reduzidos de uréia. Este resultado sugere que o momento da instituição da diálise exerce uma

menor influência na evolução tanto de pacientes de baixo quanto nos de alta gravidade. No primeiro caso devido à maior possibilidade de recuperação e no segundo, devido ao maior risco de morte. Análise semelhante foi feita por Paganini e cols ²¹, ao utilizar doses diferentes de diálise. Estes autores mostraram que pacientes caracterizados com gravidade moderada, segundo índice utilizado pelo autores, apresentaram melhor evolução com doses maiores de diálise recebida, o mesmo não ocorrendo em pacientes com maior ou menor gravidade.

Deve-se considerar, entretanto, que a diálise não é uma terapia isenta de riscos, podendo, inclusive, intensificar o insulto e retardar a recuperação da função renal ²⁹. Ademais, novos estudos devem ser realizados em busca de outros indicadores da necessidade de diálise em pacientes com IRA, uma vez que o critério da elevação dos níveis de uréia sérica pode ser influenciado por diversos fatores.

Ainda que tenha apresentado resultados promissores, este trabalho possui algumas limitações, tais como ser um estudo retrospectivo, com número reduzido de pacientes e realizado em único centro. Além disso, não foram avaliados outros aspectos, como o estado nutricional e a correção do equilíbrio ácido-básico dos pacientes. Porém, a menor mortalidade e maior recuperação dos pacientes que iniciaram a diálise com níveis mais baixos de uréia sugerem que esta medida possa ser adotada em grupos selecionados de pacientes.

6 Conclusões

Ao comparar dois grupos de pacientes com diagnóstico de IRA por NTA submetidos à diálise com diferentes níveis de uréia sérica, os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir que:

1) Os grupos foram semelhantes em relação às características clínicas, etiologia e gravidade da doença, tipo e dose de diálise recebida;

2) Pacientes que iniciaram a terapia dialítica com níveis menores de uréia sérica apresentaram menor mortalidade e maior recuperação renal que aqueles submetidos a diálise com valores de uréia sérica mais elevados;

3) Pacientes considerados de gravidade moderada, segundo índice prognóstico específico para IRA, foram aqueles mais beneficiados com o início precoce da terapia dialítica, apresentando mortalidade menor quando comparados com aqueles que iniciaram a diálise com níveis mais elevados de uréia sérica.

Deste modo, os resultados obtidos neste estudo sugerem que a terapia dialítica precoce é capaz de reduzir a mortalidade e acelerar a recuperação da função renal em pacientes portadores de IRA dialítica. Estudos prospectivos multicêntricos com maior número de pacientes devem ser realizados para confirmar estes resultados.

7 Referências Bibliográficas

1. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner MB and Rector HR, editors. The Kidney. 7th ed. Boston: Saunders; 2004. vol. 1. p. 1215-92.
 2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334: 1448-60.
 3. Albright Jr RC. Acute renal failure: A Pratical Update. Mayo Clin Proc. 2001; 76: 67-74
 4. Star RA. Treatment Of Acute Renal Failure. Kidney Int 1998; 54: 1817-31.
 5. Burdmann EA, Avila MON, Yu L. Insuficiência Renal Aguda: Tratamento Conservador da Necrose Tubular Aguda. JBN 1998; 20(4): 478-83.
 6. Yu L, Burdmann E, Seguro AC, Helou CMB, Zatz R. Insuficiência renal aguda. In: Rocha e Silva M. Fisiopatologia renal. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 261-78.
 7. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular Necrosis. Ann Intern Med 2002; 137(9):744-52.
 8. Mehta RL, Chertow GM. Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change? J Am Soc Nephrol 2003; 14(8): 2178-87.
-

9. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute Renal Failure. *Lancet* 2005; 365: 417– 30.
 10. Gill N, Nally J, Fatica R. Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Chest* 2005; 128(4): 2847-63.
 11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 2005; 294:813-8.
 12. 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(3): 690-6.
 13. Venkataraman R, Kellum JA. Acute Renal Failure in the Critically Ill. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18(2): 117-22.
 14. Kellum JA, Ronco C, Mehta R, Bellomo R. Consensus Development in Acute Renal Failure: the Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 527-32.
 15. Han WK, Bonventre JV. Biologic Markers for the Early Detection of Acute Kidney Injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476–82.
-

16. Lameire N, Hoste E. Reflections on the Definition, Classification, and Diagnostic Evaluation of Acute Renal Failure. *Curr Opin Critl Care* 2004; 10: 468-75.
 17. Mehta RL, Mc Donald B, Gabbui FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM. A Randomized Clinical Trial of Continuous Versus Intermittent Dialysis for Acute Renal Failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154 - 63.
 18. Barretti P, Soares VA. Acute Renal Failure: Clinical Outcome and Causes of Death. *Ren Fail* 1997; 19 (2): 253-7.
 19. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The Spectrum Of Acute Renal Failure In The Intensive Care Unit Compared With That Seen In Other Settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998; 66: S16–S24.
 20. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb TAI, Paganini EP et al: Spectrum of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit: The PICARD Experience. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1613-21.
 21. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowzki 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 (Supl 3): S81-S89.
-

22. Metnitz PGH, 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(9): 2051-8.
 23. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1685–8.
 24. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol Therapy Revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 52: 886-94.
 25. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180-4.
 26. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, PICARD Study Group. Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure. *JAMA* 2002; 288: 2547–53.
 27. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669-77.
 28. Bellomo R, Ronco C. Indications and Criteria for Initiating Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Kidney Int* 1998; (Suppl 66): S156-9.
-

29. Mehta RL. Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient. *Kidney Int.* 2005; 67: 781-95.
 30. Salisbury PF. Timely Versus Delayed Use of the Artificial Kidney. *Arch Int Med* 1958; 101: 690 – 701.
 31. Parsons PM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH. Optimum Time for Dialysis in Acute Reversible Renal Failure: Description and Value of an Improved Dialyser with Large Surface Area. *Lancet* 1961; 1: 129-34.
 32. Fischer RP, Griffen WO Jr, Reiser M, Clark DS. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 1019-23
 33. Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF, Freyhof JN, Hall WH. Prophylactic Hemodialysis in the Treatment of Acute Renal Failure. *Ann Intern Med* 1960; 53: 992-1016.
 34. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, Barbanel C, Ganeval D. Uremic and Non-uremic Complications in Acute Renal Failure: Evaluation of Early and Frequent Dialysis on Prognosis. *Kidney Int* 1972; 1: 190-6.
 35. Sothinathan R, Eustace JA. Acute Hemodialysis and Acute Peritoneal Dialysis. In Brady HR and Wilcox CS, editors. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 53-68.
-

36. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The Effect of Acute Renal Failure on Mortality: A Cohort Analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
 37. Clermont G, Acker C, Angus D, Sirio C, Pinsky M, Johnson J. Renal Failure in the ICU: Comparison of the Impact of Acute Renal Failure and End-Stage Renal Disease on ICU Outcomes. *Kidney Int.* 2002; 62: 986-96.
 38. Chertow G, Levy E, Hammermeister K, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality Following Cardiac Surgery. *Am J Med.* 1998; 104: 343–8.
 39. Hakim RM, Breilatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984; 311: 878-82.
 40. Himmelfarb J, Rubin NT, Chandran P, Parker RA, Wingard RL. A multicenter comparison of dialysis membranes on the treatment of ARF requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:257-66.
 41. Schifffl H, Lang S, Fischer R. Daily Hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 2002; 348: 305-10.
 42. Ronco C, Bellomo R, Honel P. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2002; 356: 26-30.
-

43. Kellum JA, Angus DC. Patients Are Dying Of Acute Renal Failure. Crit Care Med 2002; 30(9): 2156-7.
 44. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C. The First International Consensus Conference on Continuous Renal Replacement Therapy. Kidney Int 2002; 62: 1855-63.
 45. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JI, Zandstra DF. Outcome of Critically Ill Patients Treated With Intermittent High-volume Haemofiltration: A Prospective Cohort Analysis. Intensive Care Med 1999; 25: 814 -21.
 46. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome In Post-Traumatic Acute Renal Failure When Continuous Renal Replacement Therapy Is Applied Early Vs. Late. Intensive Care Med 1999; 25: 805-13.
 47. Lima EQ, Burdmann EA, Yu L. Adequação em Diálise em IRA. JBN 2003; 25(Supl 3): 149-54.
 48. Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, Kelleher SP, Shapiro MD, Benedetti RG et al. The Role of Intensive Dialysis in Acute Renal Failure. Clin Nephrol 1986; 25: 249 - 55.
 49. Chitalia V, Almeida AF, Rai H, Bapat M, Vipul KC, Khannal R. Is Peritoneal Dialysis Adequate for Hypercatabolic Acute Renal Failure in Developing Countries? Kidney Int 2002; 61: 747-57.
-

50. 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.
 51. Balbi AL, Ponce D, Silva VS, Silva RPS, Torres AS, Barsante RC. Insuficiência renal aguda: análise de 500 pacientes atendidos em hospital universitário. *J Bras Nefrol* 2003; 25 (Suppl):50.
 52. Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, Barreto P. Mortalidade e Prognóstico Específico em Pacientes com Insuficiência Renal Aguda. *Rev Assoc Med Bras*. 2005; 51 (6): 318-22.
 53. Daugirdas JT, Van Stone JC. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 333-42.
 54. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo J, Dellinger RI. Inclusion Criteria for Clinical Trials in Sepsis: Did The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact? *CHEST* 2005; 127(Suppl1): 242-5.
 55. Schulman G, Himmelfarb J. Hemodialysis. In: Brenner MB and Rector HR, editors. *The Kidney*. 7th ed. Boston: Saunders; 2004. vol 2. p. 2564-624.
-

56. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JEI. APACHE II: A Severity of Disease Classification System. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
 57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
 58. NFK-DOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy. National Kidney Foundation. Am J kidney Dis 1997; 30 (Suppl): 15-66.
 59. Himmelfarb J, Evanson J, Hakim R, Freedman S, Shyr Y, Ikizler T. Urea Volume of Distribution Exceeds Total Body Water in Patients with Acute Renal Failure. Kidney Int 2002; 61: 317-23.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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: 547-56.
-

63. Mehta RL, Pascual MT, Cruta CG, Zhuang S, Chertow GN, PICARD Study Group. Refining Predictive Models in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1350-7.

 64. Matsui M, Sampaio E, Gut AL, Aragon FF, Padovani CR, Matsubara LS, Ferreira ALA. Características epidemiológicas e clínicas na unidade de terapia intensiva do pronto-socorro (UTI-PS). In: IX Congresso Paulista de Terapia Intensiva, IX Fórum Latino-Americano de Ressucitação Cárdio-Pulmonar e Emergências, II Fórum Latino-Americano de Neuroemergência - LABIC, 2002, Santos/SP. Resumo- IX COPATI, 2005.

 65. Liano F, Pascual J. Epidemiology of Acute Renal Failure: A Prospective, Multicenter, Community-Based Study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811- 8.

 66. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikilzer A, Soroko SH, Mehta R et al. Timing of Initiation of Dialysis in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 915-9.

 67. Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G et al. Early and Intensive Continuous Haemofiltration for Severe Renal Failure After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 832-7.

 68. Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M, Çağlar K, Savas B, Cingoz F et al. Timing of Replacement Therapy for Acute Renal Failure After Cardiac Surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17-20.
-

69. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RRV, Spyt TJ. Early Hemofiltration Improves Survival in Post-cardiotomy Patients with Acute Renal Failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027-31.
 70. Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects Of Early High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration On Survival And Recovery Of Renal Function In Intensive Care Patients With Acute Renal Failure: A Prospective, Randomized Trial. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2205-11.
 71. Schiffl H. Renal Recovery from Acute Tubular Necrosis Requiring Renal Replacement Therapy: A Prospective Study in Critically Ill Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(5): 1248-52.
 72. Palevsky P, Baldwin I, Davenport A, Goldstein S, Paganini E. Renal Replacement Therapy and the Kidney: Minimizing the Impact of Renal Replacement Therapy on Recovery of Acute Renal Failure. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 548-54.
 73. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A Randomized Controlled Trial Comparing Intermittent with Continuous Dialysis in Patients with ARF. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 1000-7.
 74. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML et al: Fluid Overload Before Continuous Hemofiltration and Survival in Critically Ill Children: A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1771- 6.
-

Anexos

Anexo 1 - Folha de atendimento individual de interconsultas da disciplina de Nefrologia

Paciente nº _____ Nome: _____

Idade: _____ RG: _____ Clínica: _____ Data internação: _____

Residente responsável: _____ Data avaliação inicial: _____

Diagnóstico Principal: _____

Diagnóstico Nefrológico: _____

Diagnósticos Secundários: _____

Evolução da função renal:

data	diurese 24 hs	creat	uréia	elevação diária uréia	K+	ATN-ISS	outros intercorr

Casos de IRA:

ATN-ISS: __% - Dopa renal: ☐ S ☐ N - Lasix: ☐ S ☐ N - Manitol: ☐ S ☐ N Diálise: ☐ S ☐ N

Tipo: ☐ DPI ☐ DP contínua ☐ HDI ☐ HD estendida ☐ HD diária ☐ HD lenta

data	indicações de diálise	acesso	duração (horas)

Data da última avaliação: _____

Conduta final: ☐ alta ☐ alta sem aviso ☐ triagem ☐ CHA ☐ Tx

☐ Gpatia ☐ amb IRC ☐ Amb. Geral ☐ Hemo ☐ CAPD ☐ Pré-diálise

☐ Óbito – causa: _____

Anexo 2 – Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

 Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu Distrito Rubião Junior, s/nº – Botucatu – S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (Dxx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br	 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1987	
--	---	--

Botucatu, 03 de abril de 2.006 OF.97/2006-CEP

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

Prezado Prof. Balbi,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Avaliação da mortalidade e recuperação renal de pacientes com insuficiência renal aguda submetidos à diálise sem uremia" a ser conduzido por Givaldo Victor Ribeiro do Nascimento, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03 de abril de 2.006.

• *Situação do Projeto: **APROVADO.***

Atenciosamente

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP