

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

**EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DE PACIENTES
APÓS LESÃO RENAL AGUDA**

Germana Alves de Brito

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Botucatu

2012

Germana Alves de Brito

**EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DE PACIENTES
APÓS LESÃO RENAL AGUDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr . André Luís Balbi

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Ponce

Botucatu

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Brito, Germana Alves de

Evolução a longo prazo de pacientes após lesão renal aguda / Germana Alves de Brito. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2012

Orientador: André Luís Balbi

Co-orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Nefrologia. 2. Rins – Doenças. 3. Rins - Necrose.

Palavras-chave: Evolução a longo prazo; Lesão renal Aguda; Necrose Tubular Aguda; Sobrevida.

“Quem teve a idéia de cortar o tempo em fatias,

A que se deu o nome de ano,

Foi um indivíduo genial.

Industrializou a esperança, fazendo-a funcionar no limite da exaustão.

Doze meses dão para qualquer ser humano se cansar e entregar os pontos.

Aí entra o milagre da renovação e tudo começa outra vez, com outro número e outra

Vontade de acreditar que daqui pra diante vai ser diferente”

Carlos Drummond de Andrade

Dedico ...

Aos meus pais, Rogério e Elza Brito,

Pelo apoio, amor e doação em todos os momentos da minha vida

Por sempre me ensinarem o verdadeiro valor da vida

Pelo exemplo de caráter e união

Aos meus irmãos, Julianne e Róger

Pelo companheirismo, amizade e amor

Ao meu sobrinho Caio

Pelo sorriso que põem em nossos rostos todos os dias

Agradecimentos Especiais

Ao meu orientador, **Prof. Dr. André Luis Balbi**, profissional que respeito e admiro. Professor e orientador! Por ter confiado em mim neste árduo trabalho, com paciência e compreensão em todos os momentos. Pelo incentivo e as mais importantes e precisas correções.

À minha co-orientadora **Profa. Dra. Daniela Ponce**, por todos os ensinamentos no decorrer do nosso trabalho. Pelo apoio, incentivo e confiança nos principais anos da minha formação. Pessoa que admiro como profissional, professora, mulher e médica, que sempre tomo como exemplo em minhas decisões. Em todos os momentos de dificuldades e alegrias, sempre paciente e incentivadora, mesmo nas mais estranhas idéias.

Aos **Pacientes com Insuficiência Renal**, que dão sentido ao meu trabalho e me enchem de entusiasmo e esperança.

Agradecimentos

Aos professores, **Dr. Pascal Barretti, Dr. Luis Cuadrado, Dra. Maria Fernanda, Dra. Jaqueline Caramori**, pelos ensinamentos em Nefrologia.

Aos médicos, **Dr Luis Gustavo e Dra Vanessa Silva**, pela dedicação e ensinamentos durante a Residência em Nefrologia.

Aos meus amigos pessoais, **Juliana Abrão, Juliana Ferreira, Carina Moreno, Karina Monteiro, Tricya Nunes e Marina Veras**, com as quais sempre encontrei apoio, palavra oportuna e amizade.

Ao meu amigo, **Fábio Duarte**, sempre incentivador, além de auxiliar-me na organização e calculadores dos dados coletados, com inteligência e paciência.

A todos os **Residentes de Nefrologia** que preencheram o livro de interconsultas, permitindo a existência deste estudo.

Aos meus cunhados, **Henrique e Alexandra**, pela torcida e carinho.

À **Aliciana**, pelo grande auxílio na análise estatística, com paciência e dedicação constantes.

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.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	24
3 METODOLOGIA	27
3.1 Pacientes	28
3.2 Métodos	28
3.3 Definições	30
3.4 Considerações éticas	35
3.5 Análise estatística	35
4 RESULTADOS	36
4.1 Análise da população geral	38
4.2 Análise de grupos	45
4.3 Curvas de sobrevida	47
4.4 Análise multivariada	52
5 DISCUSSÃO	54
6 CONCLUSÕES	59
APÊNDICE – Acompanhamento durante internação e ambulatorial	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXO – Carta da Comissão de Ética em Pesquisa	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pacientes selecionados para estudo e incluídos na análise dos dados.....	37
Figura 2	Médias da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) dos pacientes, de acordo com o MDRD, na primeira avaliação e após 12, 36 e 60 meses de seguimento	41
Figura 3	Evolução da função renal dos pacientes na primeira avaliação e após 12, 36 e 60 meses após episódio de LRA por NTA	41
Figura 4	Evolução da função renal dos pacientes após 12 meses de seguimento, de acordo com o MDRD na primeira avaliação	42
Figura 5	Porcentagem de pacientes que evoluíram para DRC estágio IV ou V após 12 meses de seguimento	43
Figura 6	Distribuição dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com a sobrevida durante o período de acompanhamento	46
Figura 7	Curva de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA por NTA	48
Figura 8	Curvas de sobrevida dos pacientes com e sem o diagnóstico prévio de DRC após episódio de LRA por NTA	49
Figura 9	Curvas de sobrevida dos pacientes com e sem patologias cardiovasculares após episódio de LRA por NTA	49
Figura 10	Curvas de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com idade (maior e menor de 60 anos)	50
Figura 11	Curvas de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com o valor da Cr após 12 meses de seguimento (maior e menor que 1,2mg/dL)	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos pacientes seguidos ambulatorialmente após episódio de LRA por NTA	39
Tabela 2	Características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos pacientes após 12, 36 e 60 meses de seguimento após episódio de LRA por NTA	44
Tabela 3	Análise comparativa de pacientes sobreviventes não sobreviventes (GNS) a longo prazo após episódio de LRA por NTA quanto às características clínicas, laboratoriais e evolutivas	47
Tabela 4	Análise univariada dos fatores de risco para mortalidade tardia de pacientes após episódio de LRA por NTA	52
Tabela 5	Análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade tardia de pacientes após episódio de LRA por NTA	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
DCRt	Doença Renal Crônica terminal
DRC	Doença Renal Crônica
e cols	e colaboradores
FR	Função Renal
GNS	Grupo de pacientes Não Sobreviventes
GS	Grupo de pacientes Sobreviventes
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
LRA	Lesão Renal Aguda
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NTA	Necrose Tubular Aguda
OD	<i>Odds Ratio</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSR	Terapia de Substituição Renal
UTI	Unidade de terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	decilitro
h	hora
kg	quilograma
L	litro
m ²	metro quadrado
mEq	miliequivalente
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
%	porcento

RESUMO

Brito GA. **Evolução a longo prazo de pacientes após lesão renal aguda**. Botucatu, 2012. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

A Lesão Renal Aguda (LRA) é síndrome associada a elevadas taxas de mortalidade intra-hospitalar. No entanto, dados de sobrevida a longo prazo são controversos. Este estudo teve como objetivos avaliar a evolução a longo prazo de pacientes após episódio de LRA por Necrose Tubular Aguda (NTA) quanto à sobrevida e progressão para doença renal crônica (DRC), além de identificar fatores de risco associados ao óbito.

Foi realizado estudo tipo coorte prospectivo que avaliou a evolução de pacientes que sobreviveram a episódio de LRA, por um período mínimo de 12 meses, de outubro de 2004 a maio de 2011. As variáveis analisadas foram idade, sexo, classificação da NTA (isquêmica, nefrotóxica ou mista), comorbidades (diabetes, hipertensão e DRC), etiologia da internação (doença cardiovascular, sepse, pós operatório, hepatopatias e outras), necessidade de terapia de substitutiva renal (TSR) e creatinina (Cr) após 12, 36 e 60 meses de seguimento. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana e considerada significância estatística quando $p < 0,05$. Para identificação dos fatores preditivos de óbito foi realizada análise univariada com construção de curvas de sobrevida utilizando *Kaplan Meyer e Teste de log rank*. Posteriormente foi realizada análise multivariada com o modelo de Cox.

Foram acompanhados 212 pacientes, dos quais 34,4% eram diabéticos, 39,1% tinham doença renal pré-existente e 38,6% apresentavam doença cardiovascular. A média de idade foi de $59 \pm 16,1$ anos e o tempo de seguimento de 26,7 meses (18,4-43,1). Ao fim do acompanhamento foi observado que a mortalidade foi de 24,5%, 4,7% dos pacientes

necessitaram de TSR e 19,3% perderam o seguimento. Após 12 meses, 41,9% dos pacientes apresentavam taxa de filtração glomerular (TFG) maior que 60 mL/min, 56,2% menor que 60mL/min e 1,9% com necessidade de diálise (p=0,02). Na análise univariada, foram identificados como fatores associados ao óbito a idade (*log rank*=1,05, p<0,0001), doença cardiovascular (*log rank*=8,18, p=0,01), doença renal crônica (*log rank* =9,14, p=0,008), Cr após 12 meses de seguimento (*log rank* =1,43, p=0,015) e Cr após 36 meses de seguimento (*log rank* =1,58, p=0,004). Na análise multivariada, foram identificados como fatores associados ao óbito a idade (HR 6,4, IC95%=1,2-34,1 e p<0,02) e Cr após 12 meses de seguimento (HR 2,1, IC95%=1,14-4,1 e p=0,017).

Como conclusão, este estudo mostra que idade e Cr após 12 meses de seguimento foram fatores preditivos de mortalidade após NTA, sendo necessário o seguimento a longo prazo destes pacientes.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda, Necrose Tubular Aguda, Sobrevida, Evolução a longo prazo

ABSTRACT

Brito GA. Botucatu, 2012. Dissertation (Master degree in Physiopathology in Medical Clinic) –Botucatu Medical School, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”.

Acute kidney injury (AKI) is associated with high mortality rate in-hospital. However, data from long-term survival are controversial. This study aimed to evaluate the long-term outcome of AKI patients by acute tubular necrosis (ATN) on the survival and progression to chronic kidney disease (CKD) and to identify risk factors associated with death.

It was a prospective cohort study that evaluated the outcome of patients after AKI, for a minimum period of 12 months from October 2004 to May 2011. The variables analyzed were age, gender, ATN (ischemic, nephrotoxic, or mixed), comorbidities (diabetes, hypertension and CKD, cause of hospitalization (cardio-vascular disease, sepsis, post surgery and other), need for renal replacement therapy (RRT) and creatinine (Cr) after 12, 36 and 60 months follow-up. We performed a descriptive analysis of the population with the results presented as mean \pm sd or median, with $p < 0.05$. Univariate analysis and Kaplan Meyer using *log rank* test curves were performed to identify predictors of death. After, multivariate analysis with Cox model was performed.

Two hundred and twelve patients were followed, of whom 34.4% were diabetic, 39.1% had pre-existing renal disease, 38.6% had cardiovascular disease. The average age was 59 ± 16.1 years and follow-up 26.7 months (18.4 to 43.1). At the end of follow-up mortality rate was 24.5%, 4.7% of patients required RRT and 19.3% lost follow-up. After 12 months, the percentage of patients with glomerular filtration rate (GFR) greater than 60ml/min was 41.9%, lower than 60ml/min of 56.2% and there was need for dialysis in a 1.94% ($p=0.02$). At univariate analysis, factors associated with death were: age (log rank = 1.05, $p < 0.0001$), cardiovascular disease (log

rank = 8.18, $p = 0.01$), chronic kidney disease (*log rank* =9.14, $p=0.008$); Cr after 12 months (*log rank* = 4.3 $p=0.015$) and Cr after 36 months (*log rank* =1.58, $p=0.004$). At multivariate analysis, the factors identified as predictors of death were age (HR 6.4, 95% CI = 1.2 to 34.1 $p <0.02$) and Cr after 12 months of follow-up (HR 2.1, 95% CI = 1 0.14 to 4, 1 and $p = 0.017$).

This study concluded that age and Cr after 12 months of follow-up are predictors of mortality after ATN, requiring long-term monitoring of patients.

Keywords: Acute Kidney Injury, acute tubular necrosis, survival, long term outcome.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome caracterizada por queda abrupta e sustentada da taxa de filtração glomerular (TFG), resultante de insulto que causa alteração funcional e/ou estrutural nos rins. Como consequência, ocorre retenção de produtos nitrogenados e, dependendo da gravidade e duração, resultam distúrbios metabólicos (como acidose metabólica e hipercalemia) e mudanças no balanço dos fluidos corporais, com efeitos deletérios em outros órgãos e sistemas ^{1,2}.

Pode estar presente na admissão de pacientes em hospitais gerais (adquirida na comunidade), com taxa de incidência de 0,4 a 0,9% e pode desenvolver-se durante a hospitalização em até 7% dos pacientes, com índices ainda maiores, de até 30%, quando considerado exclusivamente o ambiente das Unidades de Terapia Intensiva (UTI)³⁻⁶. É síndrome que, além do significativo impacto na morbidade, representa fator de risco independente para a mortalidade dos pacientes acometidos. As taxas de mortalidade geral intra-hospitalar e entre pacientes críticos são elevadas, com valores que excedem 50% e chegam a 80%, respectivamente, dependendo das condições clínicas, comorbidades e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) ⁶⁻¹⁰.

Em 2005, Uchino e cols¹¹ mostraram que a mortalidade dos pacientes com LRA grave, que necessitaram de TSR foi de 60,3%. No estudo de Thakar e col¹² foi observado o aumento no risco de morte intra-hospitalar em pacientes com LRA de acordo com a severidade da lesão, baseado nos critérios do AKIN: estágio 1 (OR=2,2), estágio 2 (OR=6,1) e estágio 3 (OR=8,6). Dados de 2010 confirmam os resultados deste estudo ao mostrarem que mesmo alterações transitórias da função renal aumentam o risco de morte dos pacientes com LRA durante internação hospitalar quando comparados a pacientes sem LRA¹³.

Trabalhos recentes sugerem que os pacientes com LRA devem ser acompanhados por longos períodos, mesmo após a resolução do quadro inicial, uma vez que persiste a elevada mortalidade após a alta hospitalar e pelo fato da LRA ser um fator de risco independente para a ocorrência de Doença Renal Crônica (DRC)¹⁴.

Intervenções terapêuticas nas fases iniciais da LRA são as mais desejáveis, porém menos abordadas em virtude do pequeno conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos desta fase da doença. Já na fase de recuperação da LRA, as intervenções são numerosas. O tempo da progressão da LRA para estágios avançados da DRC pode ocorrer em meses, o que possibilita a instituição de diversas medidas terapêuticas como o controle rigoroso da pressão arterial, o suporte nutricional e o uso de inibidores da HMG CoA¹⁵.

Apesar disso, a evolução a longo prazo da LRA ainda é pouco estudada. Lo e cols¹¹, comparando pacientes com LRA dialítica e aqueles sem LRA, mostraram que os primeiros apresentaram maior risco de morte (OR= 2,3, IC95%= 1,8-3,0) e de progressão para DRC (OR=28,1, IC 95%= 21,1-37,6). Porém, pouco se sabe a respeito do impacto da LRA sem necessidade de TSR na evolução a longo prazo dos pacientes. Lafrance e col¹⁷ sugerem que a LRA não dialítica também está associada com um aumento, a longo prazo, do risco de morte, independente da presença de DRC^{16,18}. Neste estudo, a presença de LRA foi associada com aumento do risco de morte de aproximadamente 2 vezes quando comparado com indivíduos sem LRA.

Lião e cols¹⁹, em estudo que avaliou 177 pacientes com função renal prévia normal e sobreviventes a episódio de LRA, encontraram sobrevida de 50% após 10 anos de seguimento. Neste trabalho, a presença de comorbidades tais como doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, neoplasias, hipertensão arterial, diabetes mellitus e síndrome da imunodeficiência adquirida (OR= 4,29, IC 95%= 1,51-12,17, p= 0,006), o sexo masculino (OR=1,72, IC 95%= 1,09-2,72, p=0,02) e a idade (OR=1,04 por ano, IC 95%= 1,02-1,06, p=

0,0001) foram fatores independentemente associados à mortalidade tardia. Schiffli e cols²⁰, em estudo prospectivo com 226 pacientes com LRA grave, definida como necessidade de TSR, e ausência de doença renal crônica, observaram taxa de mortalidade de 75% após 5 anos de seguimento e 86% de recuperação de função renal nos sobreviventes.

Goldberg e cols²¹, em estudo realizado com 1957 pacientes que sobreviveram a infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST, mostraram que alterações dinâmicas na função renal foram fortemente relacionadas com mortalidade a longo prazo. O risco de mortalidade tardia nos pacientes com LRA leve, definida como aumento no valor da creatinina (Cr) basal de 0,3 a 0,49mg/dL, resolvida durante internação hospitalar, foi comparável a pacientes sem LRA. No entanto, nos pacientes com LRA leve e persistente o risco de óbito foi de 1,8 vezes maior quando comparado com aqueles sem LRA, e no grupo de pacientes com LRA moderada, definida como aumento de 0,5mg/dL no valor da Cr basal, o risco de morte a longo prazo foi ainda maior (OR=2,4, IC 95%= 1,6-3,7, p<0,0001) quando comparado ao grupo sem LRA.

Hsu e cols²² estudaram uma população de pacientes com diagnóstico prévio de DRC (TFG<45mL/min por 1,73m²) e LRA (aumento no valor da Cr em 50% do valor basal). Foram comparados 2 grupos de pacientes (aqueles com DRC e outros com DRC e LRA) sendo observado que um episódio de LRA no cenário de DRC aumentou em 30% o risco de morte e DRC terminal (OR=1,3, IC 95%= 1,04-1,64).

Tsagalís e cols²³, em estudo prospectivo com 2155 pacientes, avaliaram o efeito da LRA na mortalidade de pacientes a longo prazo após episódio de acidente vascular cerebral (AVC). A probabilidade da ocorrência de óbito após 10 anos nos pacientes com LRA foi de 75,9% (IC 95%= 70,4-81,4) e naqueles sem LRA de 57,7% (IC 95%= 54,4-61, p=0,001). Quando os pacientes com LRA foram subdivididos de acordo com o AKIN, a probabilidade de morrer em 10 anos aumentou de acordo com a severidade da LRA: no estágio 1, foi de

73,7% (IC 95%=67,8-79,6), no estágio 2 foi de 86,5% (IC 95%-64,9-100) e no estágio 3 foi de 89,2% (IC 95%= 71,6-100). A LRA, quando comparada com vários outros fatores, permaneceu como fator de risco independente para mortalidade após 10 anos de seguimento (OR=1,24, IC 95%=1,07-1,44, $p<0,01$).

Berendoncks e cols²⁴, em estudo multicêntrico e prospectivo que avaliou 204 pacientes por período de 2 anos quanto a mortalidade a longo prazo e características clínicas (necessidade de TSR, progressão de DRC, comorbidades e qualidade de vida), não evidenciaram diferenças em relação à mortalidade tardia e às modalidades terapêuticas adotadas durante internação hospitalar tais como tratamento conservador (57,1%), hemodiálise intermitente (28,4%) e hemofiltração veno-venosa contínua (14,4%) ($p=0,47$). Foram também realizadas outras análises comparando os tipos de TSR não sendo encontradas diferenças estatísticas quanto a mortalidade a longo prazo dos pacientes após episódio de LRA.

A recuperação renal, nestes pacientes, também deve ser avaliada, uma vez que os dados de literatura são conflitantes em relação à progressão para DRC e à dependência tardia de diálise²⁵.

A LRA está associada ao desenvolvimento de DRC e DRC terminal (DR Ct) por mecanismos ainda não completamente definidos²⁰. Acredita-se que a injúria do parênquima renal mantida durante episódios de LRA pode levar a fibrose túbulo-intersticial permanente e redução do número de néfrons funcionantes.

Estudos sugerem que a injúria endotelial aguda levando à perda vascular de néfrons seguida de hipertrofia glomerular e de desenvolvimento de fibrose depois de LRA sustentada são potenciais mecanismos envolvidos na progressão para DRC²⁶⁻²⁸. Além disso, um episódio de LRA pode, com base em modelos animais, ocasionar dano permanente na

microvasculatura renal e desencadear mecanismos inflamatórios e fibróticos que predisõem ao declínio acelerado da TFG^{17,29,30}.

O processo de reparo após LRA envolve duas fases, uma conhecida como fase de regeneração, na qual as células danificadas são substituídas por células da mesma linhagem, e uma fase fibrótica, onde tecido conectivo substitui o parênquima do tecido renal^{28,30,31}.

A LRA pode, então, resultar em um reparo incompleto e inflamação tubulointersticial persistente, com proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, perda da função renal de modo irreversível, sendo com mais freqüência observada em pacientes com a combinação de doença renal pré-existente e LRA prolongada¹⁸.

Dessa maneira, a fibrose pode ser uma característica do reparo anormal que acompanha a LRA grave ou a DRC superposta^{26,31-35}, levando a um desarranjo estrutural e perda irreversível da função do órgão²⁸.

Trabalhos recentes, como o estudo de Lo e cols¹⁴, sugerem que a LRA não deve ser tratada como um problema transitório e relatam que apenas uma minoria dos pacientes que sofrem um episódio de LRA é seguida por nefrologistas ou é submetida a testes que evidenciem doença renal leve ou fatores de riscos para futura perda de função renal. Schifffl e cols²⁰ mostraram que, nos pacientes que apresentaram recuperação renal completa, a melhor função renal ocorreu no período de 6 a 12 meses após LRA e que esta recuperação ocorreu em menor número nos pacientes que tiveram episódios repetidos de isquemia e/ou administração de nefrotoxinas durante o mesmo episódio de LRA. Segundo este mesmo estudo, pacientes sem comorbidades, não-cirúrgicos e aqueles que tiveram recuperação completa da função renal apresentaram maior sobrevida. Metha e cols³⁷ observaram que a gravidade da doença de base foi fator determinante na recuperação renal, uma vez que ocorreram menores taxas de recuperação naqueles pacientes com APACHE III maior que 100, comparados com aqueles com valores menores que 80.

Ponte e cols²⁵ sugerem que a história natural tardia da LRA ocorra em duas fases: a primeira, durante os primeiros 12 meses após alta hospitalar, na qual ocorre uma importante melhora da função renal, e a segunda, em que a função renal permanece estável ou diminui ao longo dos próximos 10 anos de observação. Neste estudo, nenhum dos 177 pacientes ficou dependente de diálise no momento da alta hospitalar e apenas 2 necessitaram de TSR ao longo do seguimento. Durante o período médio de seguimento de 8 anos houve recuperação renal com retorno aos valores basais de creatinina em 31%, 50% permaneceram estáveis e em 19% houve deterioração da função renal. Os preditores independentes de progressão de doença renal foram idade, comorbidades e TFG na alta hospitalar.

Triverio e cols³⁷ avaliaram 95 pacientes sobreviventes a episódio de LRA grave quanto à necessidade crônica de diálise e à mortalidade a longo prazo. Durante o tempo de seguimento de 3 anos, informações de sobrevida e função renal foram obtidas em 94% dos pacientes. Destes, 28% desenvolveram DRC após episódio de LRA, 4% tornaram-se dependentes de diálise, 20% melhoraram a TFG, 52% progrediram para DRC e 24% mantiveram a TFG estável. Entre aqueles com DRC prévia à LRA, 12,6% aumentaram a TFG, 31,2% diminuíram, 25% progrediram para DRcT e 31,2% permaneceram estáveis.

Trabalhos recentes têm mostrado que pacientes que sobrevivem a episódio de LRA tem significativo risco de progressão para DRC e DRcT. Chawla e cols³⁸ sugerem que a idade avançada, hipoalbuminemia, presença de diabetes mellitus e severidade da LRA, avaliada pela classificação do RIFLE, são fortes preditores de progressão para DRC^{14, 39-41}.

Desta forma, tem se tornado consensual que a LRA não deve ser vista como um evento que se resolve após alguns dias e que esses pacientes devem ser acompanhados por longos períodos. Entretanto, apesar das várias publicações recentes sobre a evolução tardia da LRA, não há trabalhos brasileiros abordando este tema.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos avaliar pacientes após LRA por Necrose Tubular Aguda (NTA) acompanhados ambulatorialmente durante longo prazo quanto a sobrevida e progressão para DRC e identificar fatores de risco associados ao óbito.

2 METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Pacientes

Estudo tipo coorte prospectivo realizado em único centro com pacientes atendidos e acompanhados pelo Grupo de LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), no período de outubro de 2004 a maio de 2011.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LRA por NTA, seguidos em ambulatório por período mínimo de 12 meses após alta hospitalar. O diagnóstico de LRA foi obtido pela história clínica, identificação do insulto, exame físico, exames séricos e urinários e dados de ultra-som renal, quando necessário.

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, com diagnóstico de LRA de outras etiologias, com DRC avançada (TFG <30mL/min estimada pelo MDRD), transplantados renais e gestantes.

3.2 Métodos

As informações foram coletadas de livros de registros de pacientes acompanhados durante internação e ambulatorialmente pela equipe de Nefrologia e a partir do sistema informatizado de laboratório do serviço. A seguir, os dados foram transferidos para o protocolo elaborado para o estudo (Apêndice 1), composto por:

3.2.1 Acompanhamento durante internação hospitalar:

- Características clínicas dos pacientes: sexo, idade, doença de base/diagnóstico principal, etiologia da NTA (isquêmica, nefrotóxica, mista ou séptica), presença de DRC prévia e principais comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão arterial, neoplasia, doença cardiovascular)
- escore prognóstico específico para LRA por NTA (ATN-ISS);
- avaliação de função renal: realizada pela dosagem da creatinina sérica
 - basal
 - máxima durante internação para aqueles que não necessitaram de TSR e no início da terapia dialítica para aqueles submetidos à diálise
- método de diálise
- desfecho:
 - recuperação total da função renal
 - recuperação parcial da função renal
 - ausência de recuperação de função renal
 - óbito

3.2.2 Acompanhamento ambulatorial:

Os pacientes foram acompanhados, em média, a cada 3 meses no primeiro ano de seguimento, a cada 6 meses no segundo ano, e então anualmente nos anos seguintes. Os pacientes foram avaliados após 12, 36 e 60 meses quanto:

- às características clínicas descritas no ítem acima
- à recuperação da função renal
- à progressão da DRC com e sem necessidade de TSR
- ao óbito

A seguir, os pacientes foram divididos, de acordo com a evolução, entre sobreviventes (GS) e não sobreviventes (GNS) e comparados quanto às características clínicas e recuperação da função renal, sendo excluídos os pacientes com perda de seguimento.

3.3 Definições

- **ATN-ISS (*Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*):** escore de gravidade específico para pacientes com LRA por NTA, calculado no momento da avaliação do paciente pelo Nefrologista ⁴².

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

Sendo:

- 1 para masculino e 0 para feminino
- Oligúria: diurese <400mL/24h
- Hipotensão: PAS <100mmHg por mais de 10 horas, independente do uso de drogas vasoativas
- Icterícia se bilirrubina total >2mg/dL

O resultado, expresso em porcentagem, indica a probabilidade de óbito do paciente com LRA no momento de sua realização.

- **Ausência de recuperação de função renal:** necessidade de TRS por mais de 90 dias²⁰.

- **Diabetes Mellitus:** glicemia de jejum >126mg/dL em duas ou mais dosagens, ou valores de glicemia maiores de 200mg/dL ao acaso com sintomas característicos de diabetes ou hemoglobina glicada (A1C) maior que 6,5%⁴³.

- **Doença Renal Crônica (DRC):** depuração plasmática da creatinina <60mL/min estimado pelo MDRD e detectada antes da admissão²⁵.

- **Doença cardiovascular:** foram incluídos como doença cardiovascular os pacientes portadores de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico), doença arterial obstrutiva periférica, miocardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca de qualquer etiologia.

- **Evolução a longo prazo:** acompanhamento do paciente por no mínimo 12 meses ou até o momento do óbito se este ocorresse antes de 12 meses.

- **Evolução da função renal:** definida de acordo com os valores da TFG em relação à primeira avaliação ambulatorial:
 - Melhor – melhora da TFG;
 - Estável – manutenção da TFG;
 - Pior – redução da TFG ou evolução para TSR.

- **Função renal basal:** valor de creatinina sérica obtido mais recentemente antes da internação, não antecedendo 12 meses da hospitalização. Se esse valor fosse desconhecido ou obtido 12 meses antes da internação, foi considerada creatinina basal o menor valor observado durante o acompanhamento⁴⁴.

- **Hipertensão Arterial:** condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (pressão arterial >140 x 90mmHg) ou qualquer valor pressórico para pacientes em utilização de drogas anti-hipertensivas⁴⁵.

- **Indicações agudas de diálise:**
 - ✓ uremia (pacientes com sintomas urêmicos, tais como pericardite, encefalopatia ou sangramento ativo, independente da concentração sérica de uréia);
 - ✓ azotemia (concentração sérica de uréia igual ou superior a 200mg/dL);
 - ✓ hipercalemia refratária a medidas clínicas de tratamento (potássio sérico persistentemente acima de 6mEq/L);
 - ✓ acidose metabólica refratária a medidas clínicas de tratamento (bicarbonato sérico abaixo de 10 mEq/L com acidemia persistente);
 - ✓ hipervolemia clínica resistente à terapêutica diurética agressiva (administração de furosemida em doses ≥ 2 mg/kg/dia).

- **Indicações de diálise crônica:**
 - ✓ TFG menor que 10mL/min por 1,73m².
 - ✓ perda de peso ou deterioração do estado nutricional, principalmente se acompanhado por náuseas ou vômitos.
 - ✓ hipervolemia, acidose metabólica (bicarbonato sérico <10mEq/L), hipercalemia refratárias e azotemia (nível de sérico de uréia maior ou igual a 200mg/dL)⁴⁶.

- **Lesão Renal Aguda (LRA):** definida de acordo com os valores de creatinina sérica, conforme proposto pelo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*⁴⁷.
 - **Estágio 1:** aumento da creatinina sérica em 0,3mg/dL ou aumento de 1,5-2,0 vezes o valor basal, ou redução do débito urinário (<0,5mL/kg/h em 6h).
 - **Estágio 2:** aumento no valor da creatinina sérica basal maior que 2,0-3,0 vezes ou redução do débito urinário (<0,5mL/kg/h em 12h).
 - **Estágio 3:** aumento no valor da creatinina basal maior que 3,0 vezes ou creatinina sérica > 4mg/dl ou necessidade de TSR ou queda no débito urinário (<0,3mL/kg/h por 24h ou anúria há 12h).

- **LRA de outras etiologias:** pré-renal, pós-renal ou renal (causada por nefrite intersticial, doenças vasculares intra-renais ou glomerulonefrites)⁴⁸.

- **LRA renal por NTA:** LRA decorrente de NTA, isquêmica, nefrotóxica, mista ou séptica⁴⁸.

- **MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*):** Equação simplificada utilizada para cálculo da TFG pelo valor da creatinina sérica, idade, sexo e raça⁴⁹.

$$\text{TFG} = 186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times 1.210 \text{ (se negro)} \times 0,742 \text{ (se do sexo feminino)}$$

- **Métodos de diálise:**
 - **Hemodiálise Diária Intermitente (HDI):** sessões diárias de hemodiálise convencional com duração igual ou superior a três horas.

- **Hemodiálise Estendida (HDE):** sessões diárias de hemodiálise com duração igual ou superior a seis horas.
- **Diálise Peritoneal Contínua (DPC):** sessões contínuas de DP (sem intervalos), tendo cada sessão duração de 1 dia (24 horas).
- **Necrose Tubular Aguda (NTA):** termo histopatológico usado para definir a lesão estrutural caracterizada como necrose dos túbulos renais resultante de injúria isquêmica e/ou nefrotóxica, séptica⁴⁸.
- **NTA isquêmica:** manifestação de hipoperfusão renal severa ou prolongada que não se resolve imediatamente (até 48 horas) após correção da causa da injúria^{48, 50}.
- **NTA mista:** manifestação da combinação de insultos isquêmico e nefrotóxico aos túbulos renais.
- **NTA nefrotóxica:** manifestação de insulto nefrotóxico por agentes endógenos (mioglobinúria, hemoglobínúria, hiperuricosúria) ou exógenos (antibióticos, solventes orgânicos, agentes quimioterápicos, entre outros) que causam injúria ao induzirem vasoconstrição renal, toxicidade tubular direta e/ou obstrução intra-tubular⁴⁸.
- **NTA séptica:** manifestação da síndrome de falência de múltiplos órgãos por insulto infeccioso acarretando conseqüente hipoperfusão regional ou global e dano tecidual renal de isquemia-reperfusão⁵¹.

- **Recuperação da função renal:**

- ausente : diurese inferior a 1000mL/24h, não acompanhada de queda progressiva nos valores séricos de uréia e creatinina (<100mg/dL e <4mg/dL, respectivamente).
- completa : retorno da creatinina sérica para níveis basais.
- parcial : valores persistentes de creatinina sérica superiores aos valores basais, porém sem necessidade de diálise.

3.4 Considerações Éticas

A coleta e análise dos dados foram realizadas exclusivamente pela autora do trabalho e o mesmo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, sendo aprovado em 02 de agosto de 2010 (Apêndice 1).

3.5 Análise Estatística

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação, sendo sua análise realizada com auxílio do programa estatístico *STATA 8.0 (Statacorp, 2004)*.

Inicialmente foi feita análise descritiva de todos os pacientes acompanhados no período, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Posteriormente, os pacientes foram divididos em dois grupos, sobreviventes e não sobreviventes, e comparados quanto às diferentes variáveis

utilizando o *Test t* para dados com distribuição paramétrica e *Teste de Mann-Whitney* para dados não paramétricos. Os testes do *Qui-Quadrado* e *Fisher* foram usados para comparações entre proporções.

Para identificação de fatores de risco associados ao óbito foi realizada análise univariada pelo *Teste de log rank*, a partir de variáveis clínicas e laboratoriais que poderiam ter influência sobre a mortalidade, de acordo com dados de literatura.

Para análise da evolução da função renal foram utilizados os modelos de regressão logística para medidas repetidas no tempo zero (primeira consulta no ambulatório) e o modelo de chances proporcionais para medidas repetidas durante o seguimento (12, 36 e 60 meses).

Foram construídas curvas de sobrevida geral dos pacientes pelo Método *Kaplan-Meyer* e também para variáveis categorizadas associadas ao óbito conforme indicado pela análise de regressão logística. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando-se o *Teste log-rank*.

Após, foi realizada análise multivariada, através da construção de modelo de *Regressão de Cox*, com cálculos de razão de risco (HR) e intervalo de confiança, sendo incluídas no modelo todas as variáveis que mostraram associação com o desfecho na análise univariada com $p \leq 0,25$.

Em todas as etapas foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram avaliados 950 pacientes com diagnóstico de LRA por NTA, sendo 212 (22,3%) acompanhados ambulatorialmente e incluídos na análise a longo prazo, conforme mostra a Figura 1.

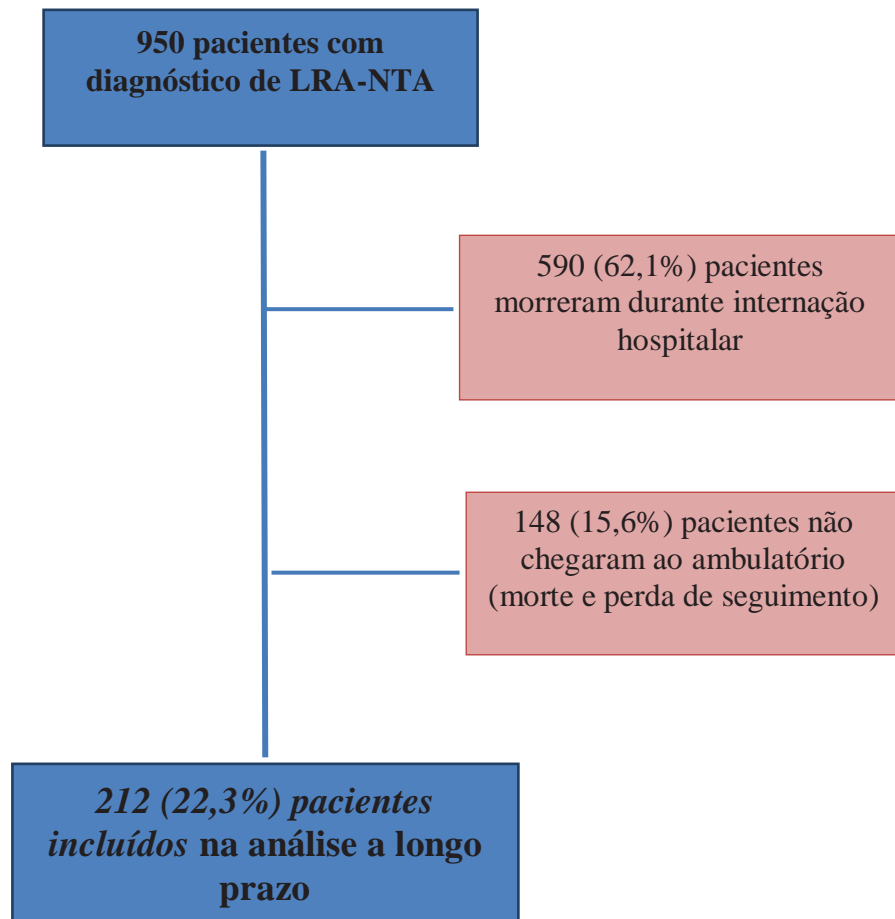


Figura 1. Pacientes selecionados para estudo e incluídos na análise dos dados.

4.1 Análise da população geral

As características da população estudada estão na Tabela 1.

A mortalidade durante seguimento foi de 24,5%. A idade mediana da população estudada foi de 59,2 anos (48 – 71), com predomínio do sexo masculino (62,7%). Não houve diferença em relação à etiologia da LRA, sendo as mais frequentes a NTA séptica (26,9%) e a isquêmica (26,9%). Em 39,1% dos pacientes havia o diagnóstico de DRC pré-existente e 38,6% eram portadores de doenças cardiovasculares. Do total de pacientes seguidos ambulatorialmente, 23,5% necessitaram de TSR durante internação hospitalar, sendo a hemodiálise diária convencional utilizada em 56% dos casos, hemodiálise estendida indicada em 4% dos pacientes, diálise peritoneal em 30% e associação de métodos em 10%.

A recuperação completa da função renal ocorreu em 36,7% e 0,9% dos pacientes estavam em diálise no momento da alta hospitalar. Durante o seguimento, houve necessidade de diálise em 4,7% dos pacientes e perda de seguimento de 19,3%. Em relação ao número de episódios de LRA-NTA durante o período analisado, 87,7% da população apresentou apenas 1 episódio, 9,9% apresentaram 2 episódios e 2,4%, 3 episódios.

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos pacientes seguidos ambulatorialmente após episódio de LRA por NTA.

Pacientes	n = 212
Masculino (%)	62,7
Idade (anos)	59,2 (48 - 71)
ATN-ISS	0,33 (0,18 - 0,43)
DM (%)	34,4
HA (%)	66,9
DCV (%)	38,6
DRC pré-existente (%)	39,1
NTA (%)	
- Isquêmica	26,9
- Nefrotóxica	21,7
- Mista	23,6
- Séptica	26,9
Diálise (%)	23,5
Recuperação função renal (%)	
- Completa	36,7
- Parcial	62,4
- Ausente	0,9
Tempo de seguimento (meses)	24,4 (9 - 39)
Cr após 12 meses (mg/dL)	1,5 (1 - 1,7)
Cr após 36 meses (mg/dL)	1,5 (1 - 1,8)
Cr basal (mg/dL)	1,2 (0,9 - 1,3)
Cr máxima (mg/dL)	5,1 (2,6 - 6,7)
Mortalidade (%)	24,5
Perda de seguimento (%)	19,3

ATN-ISS= *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; DM= Diabetes Mellitus; HA= Hipertensão Arterial; DCV= Doença Cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; NTA= Necrose Tubular Aguda; Cr= creatinina sérica.

Dados apresentados em %, média \pm desvio-padrão ou mediana com q1 e q3.

A evolução da função renal dos pacientes após episódio de LRA por NTA foi avaliada em 4 momentos, na primeira avaliação ambulatorial e após 12, 36 e 60 meses. No momento da primeira avaliação, 37,6% dos pacientes apresentavam TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ e 62,4%, TFG $\leq 60\text{mL}/\text{min}$.

As médias da TFG, de acordo com o MDRD, no momento da primeira avaliação foi $52\pm 21\text{mL}/\text{min}$ e após 12, 36 e 60 meses de seguimento foram respectivamente, $58,1\pm 27,2\text{mL}/\text{min}$ ($p=0,04$ em relação ao momento da primeira avaliação), $57\pm 23,5\text{mL}/\text{min}$ ($p=0,07$) e $57,2\pm 24,2\text{mL}/\text{min}$ ($p=0,09$), como mostrado na Figura 2.

Após 12 meses de seguimento, de acordo com o MDRD, o percentual de pacientes com TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ foi de 41,9%, $\leq 60\text{mL}/\text{min}$ de 56,2% e 1,9% com necessidade de diálise ($p=0,02$ em relação ao momento da primeira avaliação). Após 36 meses de evolução, os valores foram 42,5%, 41,9% e 2,7% respectivamente ($p=0,94$) e ao final de 60 meses foram 45,7%, 45,7% e 8,6% respectivamente ($p=0,65$).

A Figura 3 mostra a evolução da função renal dos pacientes após 12, 36 e 60 meses de seguimento.

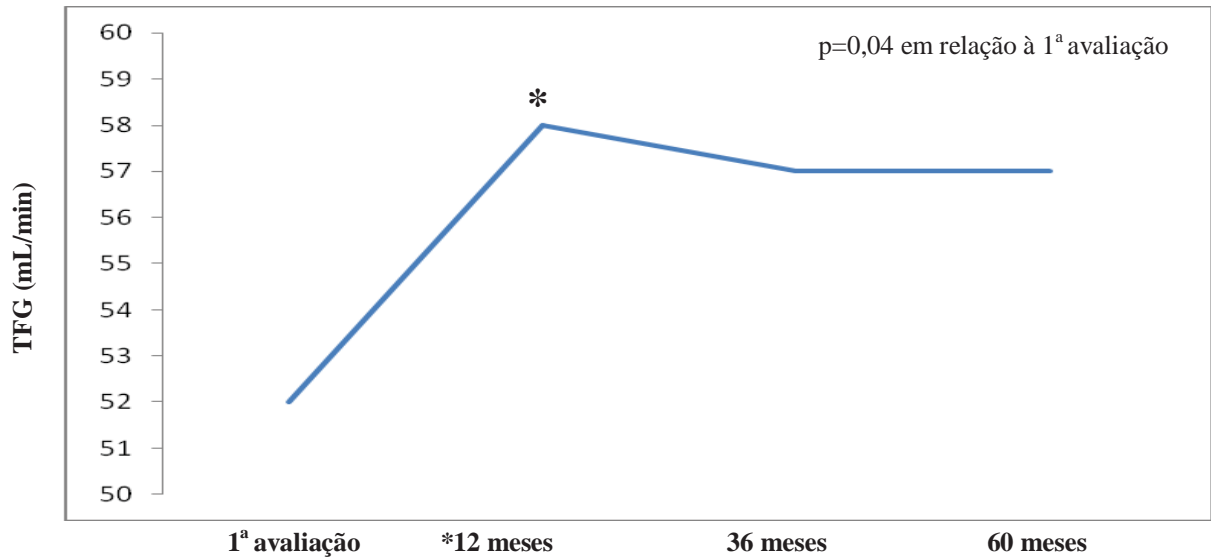


Figura 2. Médias da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) dos pacientes, de acordo com o MDRD, na primeira avaliação e após 12, 36 e 60 meses de seguimento.

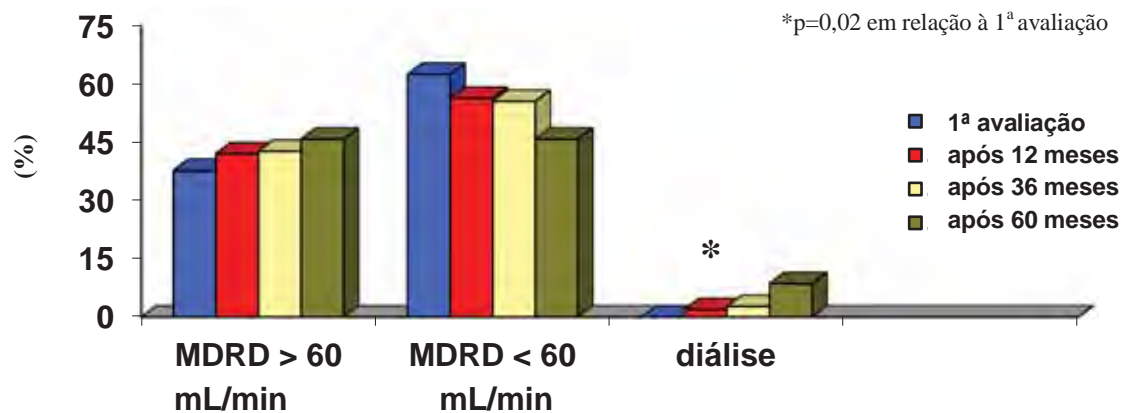


Figura 3. Evolução da função renal dos pacientes na primeira avaliação e após 12, 36 e 60 meses após episódio de LRA por NTA

A Figura 4 mostra a evolução da função renal dos pacientes após 12 meses de seguimento, de acordo com o MDRD realizado na primeira avaliação (TFG maior ou menor que 60mL/min). Foi observado predomínio da estabilidade da função renal, seguida de melhora nos dois grupos analisados.

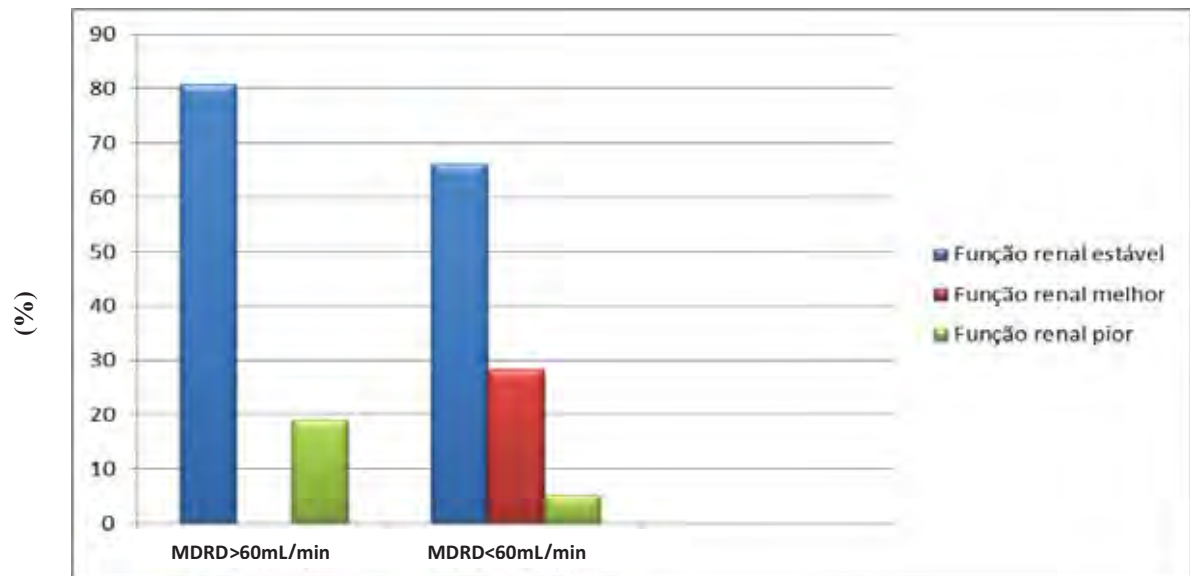


Figura 4. Evolução da função renal dos pacientes após 12 meses de seguimento, de acordo com o MDRD na primeira avaliação.

A partir dos valores do MDRD na primeira avaliação (TFG maior ou menor que 60 mL/min), os pacientes foram avaliados quanto à evolução para estágio IV e V da DRC após 12 meses de acompanhamento. A Figura 5 mostra que entre os pacientes com TFG > 60 mL/min, 8,7% evoluíram para DRC IV ou V, o mesmo ocorrendo com 22,8% dos pacientes com TFG < 60 mL/min ($p < 0,01$). Apenas pacientes com TFG < 60 mL/min no momento da primeira avaliação evoluíram para DRCt após 12 meses de seguimento.

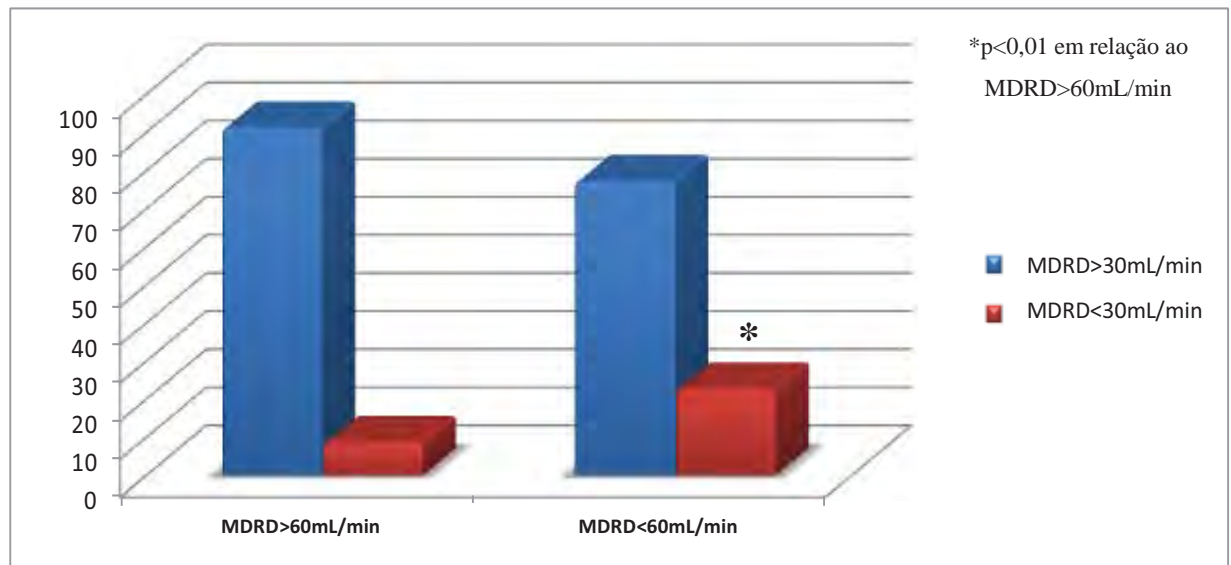


Figura 5. Porcentagem de pacientes que evoluíram para DRC estágio IV ou V após 12 meses de seguimento.

Na Tabela 2 são descritas as características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos pacientes em 12, 36 e 60 meses de seguimento após episódio de LRA por NTA.

Após 12 meses, a população de pacientes (n= 212) tinha idade mediana de 59,2 anos (48-71), predomínio do sexo masculino (62,7%), 39,1% eram portadores de DRC e 38,6% de doenças cardiovasculares. Houve recuperação completa da função renal em 42,4% dos pacientes e evolução para DRCt em 1,9%. A mortalidade foi de 13,6% e perda de seguimento de 14,6%.

Tabela 2. Características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos pacientes após 12, 36 e 60 meses de seguimento após episódio de LRA por NTA.

	12 meses (n=212)	36 meses (n=102)	60 meses (n=46)
Masculino (%)	62,7	52,2	57,8
Idade (anos)	59,2 (48 - 71)	58 (48 - 71)	58 (47 - 71)
ATN-ISS	0,33 (0,18 - 0,43)	0,26 (0,19 - 0,43)	0,25 (0,17 - 0,43)
DM (%)	34,4	39,2	36,9
HA (%)	66,9	63,7	65,2
DCV (%)	38,6	43,1	34,8
DRC pré-existente (%)	39,1	33,3	21,7*
NTA (%)			
- Isquêmica	26,9	26,4	21,7
- Nefrotóxica	21,7	21,5	26,1
- Mista	23,6	31,3	19,6
- Séptica	26,7	20,5	19,6
Diálise (%)	23,1	24,5	23,9
Recup. completa FR (%)	42,4	36,3	32,6
Cr (mg/dL)	1,5 (1 - 1,7)	1,5 (1 - 1,7)	1,3 (0,8 - 1,7)
Perda de seguimento	14,6	14,7	23,9
Mortalidade (%)	13,6	16,1	11,9

ATN-ISS= *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; DM= Diabetes Mellitus; HA= Hipertensão Arterial; DCV= Doença Cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; NTA= Necrose Tubular Aguda; FR= função renal; Cr= creatinina sérica.

Dados apresentados em %, média \pm desvio-padrão ou mediana com q1 e q3.

*p =0,04 em relação a DRC após 12 meses

Após 36 meses (n= 102) a idade mediana era de 58 anos (47 – 71) e 52,2% eram do sexo masculino. Dentre as comorbidades, diabetes mellitus esteve presente em 39,2%, hipertensão arterial em 63,7%, DRC prévia ao diagnóstico de LRA em 33,3% e doença cardiovascular em 43,1%. A mortalidade foi de 16,6% e perda de seguimento de 14,7%.

Finalmente, após 60 meses (n= 46) houve predomínio do sexo masculino (57,8%), com idade mediana de 58 anos (47 – 71) e 23,9% necessitaram de diálise durante internação. A percentagem de pacientes portadores de DRC prévia a LRA foi de 21,7%. Comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença cardiovascular, ocorreram respectivamente em 36,9%, 65,2% e 34,8% dos casos. A mortalidade foi de 11,9% e perda de seguimento de 23,9%.

4.2 Análise de grupos

Após a exclusão de pacientes que perderam o acompanhamento durante o período de estudo (19,3%), os demais foram divididos em dois grupos, sobreviventes (GS) e não sobreviventes (GNS), conforme mostra a Figura 6.

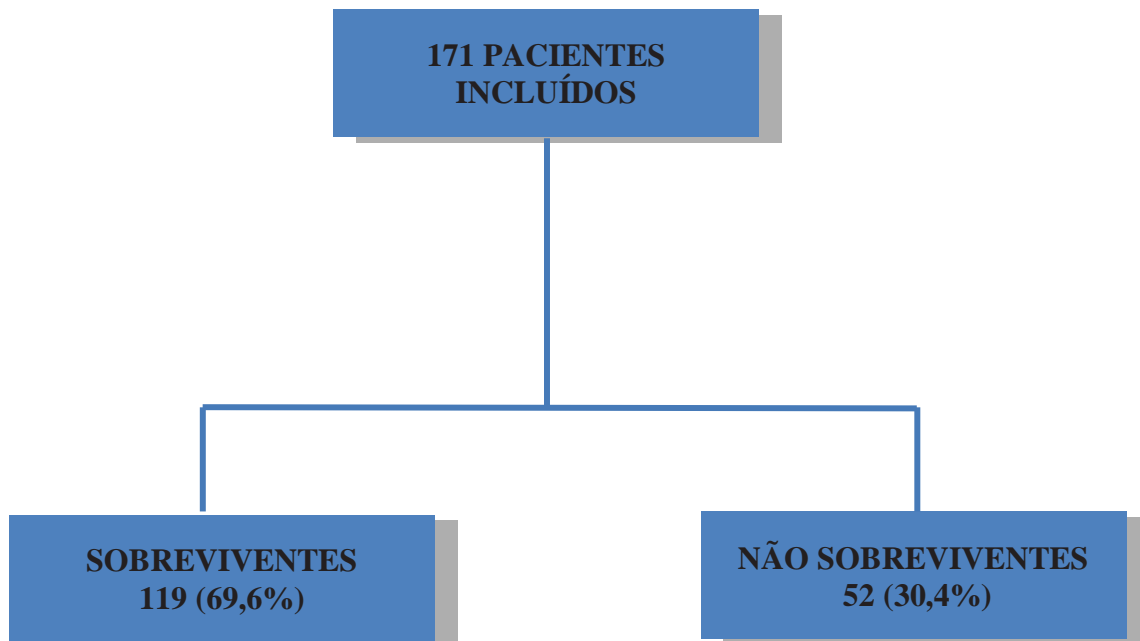


Figura 6. Distribuição dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com a sobrevida durante o período de acompanhamento.

A Tabela 3 compara as características clínicas, laboratoriais e evolutivas destes grupos.

Houve predomínio do sexo masculino em ambos os grupos (61,3% no GS e 61,5% no GNS, $p=0,97$). Foram observadas diferenças estatísticas em relação à idade ($56,4\pm 16,1$ no GS e $69,3\pm 12,2$ anos no GNS, $p<0,001$), à presença de DRC prévia ao diagnóstico de LRA por NTA (37% e 55,7%, $p=0,008$), à existência de doenças cardiovasculares (37% e 57,7%, $p=0,02$), ao valor da creatinina basal (1mg/dL e 1,3mg/dL, $p=0,0003$), à presença de sepse como diagnóstico principal (25,6% e 44,2%, $p=0,001$) e ao tempo de seguimento (mediana de 18 meses e de 10,5 meses, $p=0,04$).

Tabela 3. Análise comparativa de pacientes sobreviventes (GS) e não sobreviventes (GNS) após episódio de LRA por NTA quanto às características clínicas, laboratoriais e evolutivas.

	GS (n= 119)	GNS (n= 52)	p
Masculino (%)	61,3	61,5	0,97
Idade (anos)	56,3 ± 16,1	69,3 ± 12,2	<0,0001
DCV (%)	37	57,7	0,02
DRC (%)	37	55,7	0,008
DM (%)	33,6	42,3	0,34
Sepse (%)	25,6	44,2	0,001
Cr basal (mg/dL)	1 (0,8 - 1,3)	1,3 (1 - 1,5)	0,0003
Cr após 12 meses	1,3 (1 - 1,7)	1,6 (1,1 - 1,9)	0,08
Seguimento (meses)	18 (11 - 44,5)	10,5 (3 - 20,5)	0,04
Diálise (%)	26,0	17,3	0,20
Recuperação função renal (%)	35,3	36,5	0,83

GS= Grupo de pacientes sobreviventes; GNS= Grupo de pacientes não sobreviventes; DCV= Doença Cardiovascular; DRC= Doença Renal Crônica; DM= Diabetes Mellitus; Cr= creatinina sérica. Dados apresentados em %, média ± desvio-padrão ou mediana com q1 e q3.

4.3 Curvas de Sobrevida

A Figura 7 mostra a curva de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA. Após 60 meses de seguimento, 55% dos pacientes encontravam-se vivos.

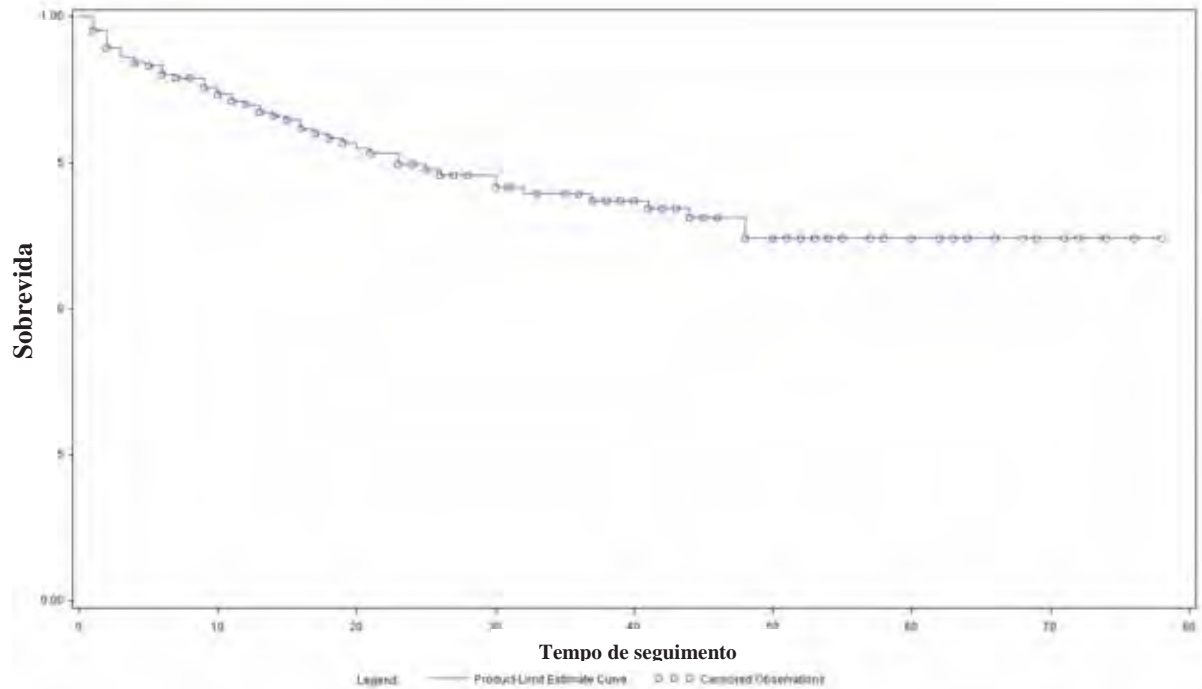


Figura 7. Curva de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA por NTA.

As Figuras 8, 9, 10, 11 mostram as curvas de sobrevida para as seguintes variáveis categóricas: DRC pré-existente, doença cardiovascular, idade (≥ 60 anos) e creatinina após 12 meses de seguimento (maior e menor que 1,2mg/dL). Pacientes sem DRC prévia, não idosos (idade < 60 anos), sem doenças cardiovasculares e com creatinina $< 1,2$ mg/dL após 12 meses de seguimento apresentaram melhor sobrevida ao final do acompanhamento.

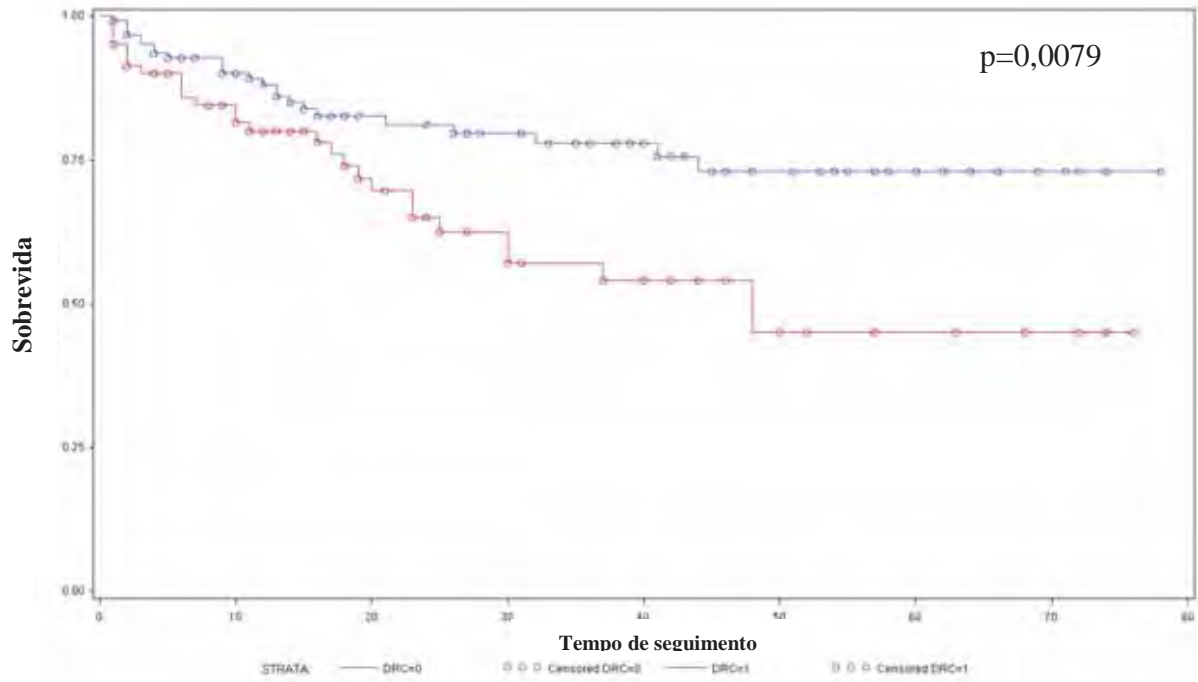


Figura 8. Curvas de sobrevivida dos pacientes com e sem o diagnóstico prévio de DRC após episódio de LRA por NTA.

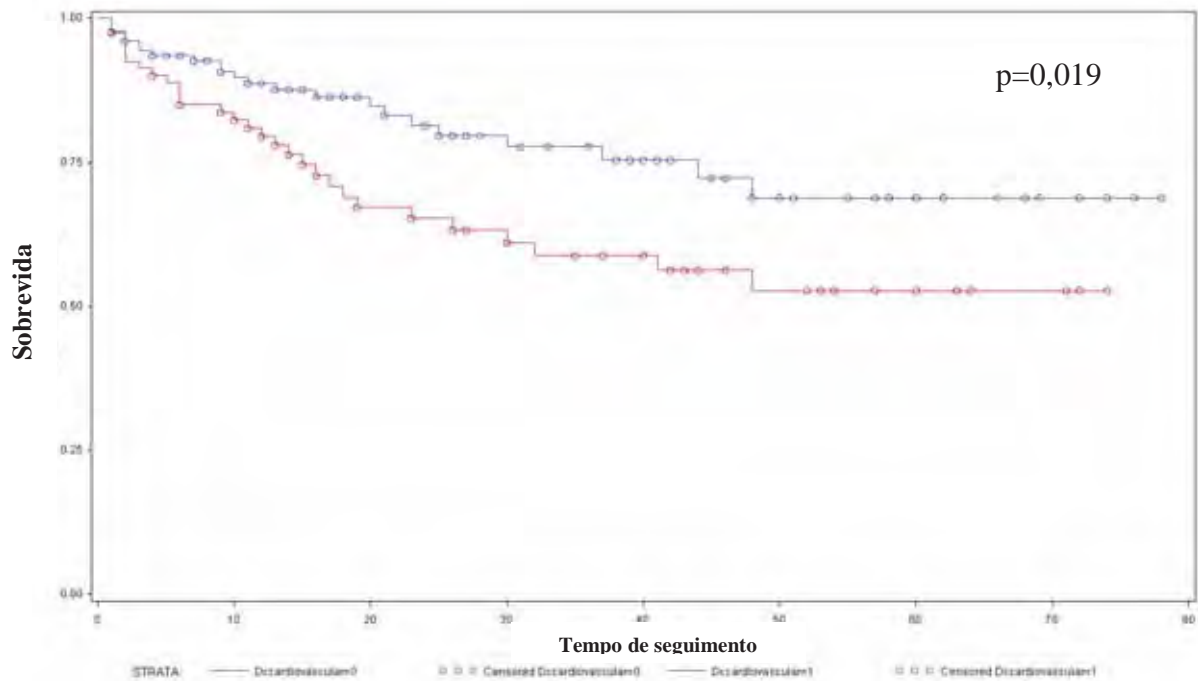


Figura 9. Curvas de sobrevivida dos pacientes com e sem patologias cardiovasculares após episódio de LRA por NTA.

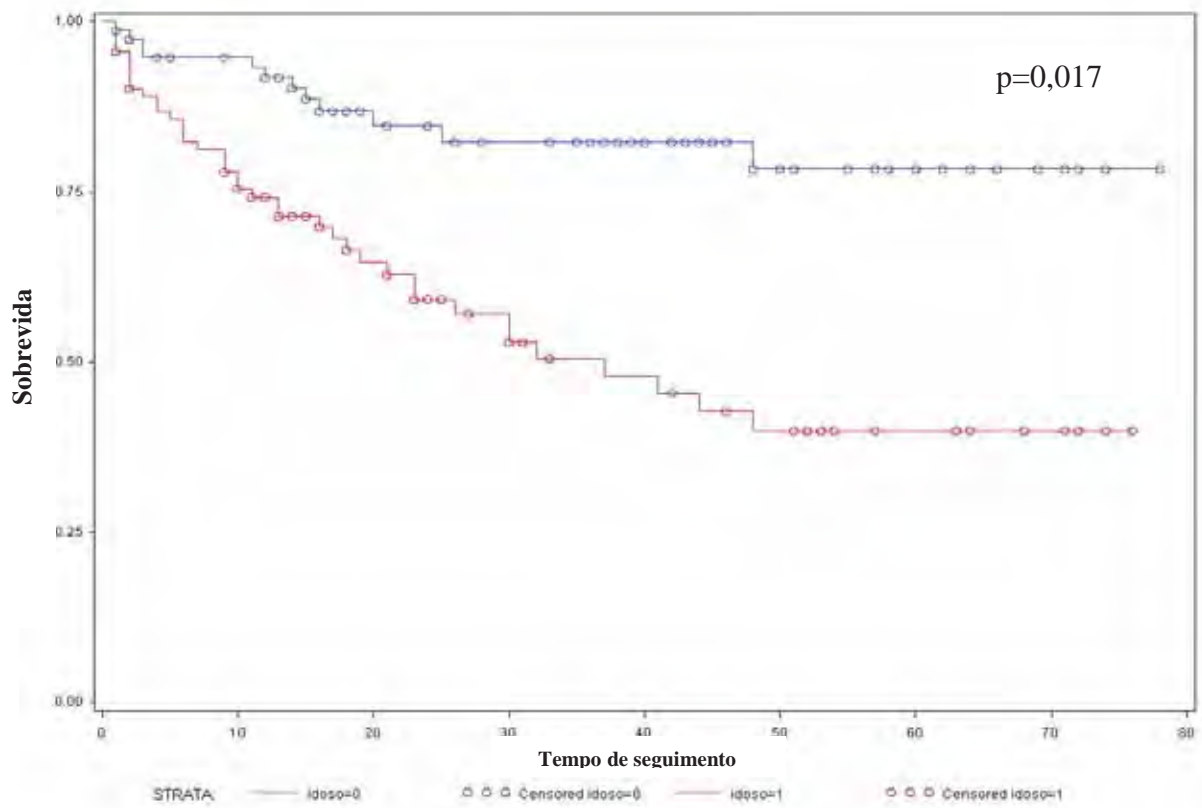


Figura 10. Curvas de sobrevida dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com idade (maior e menor de 60 anos).

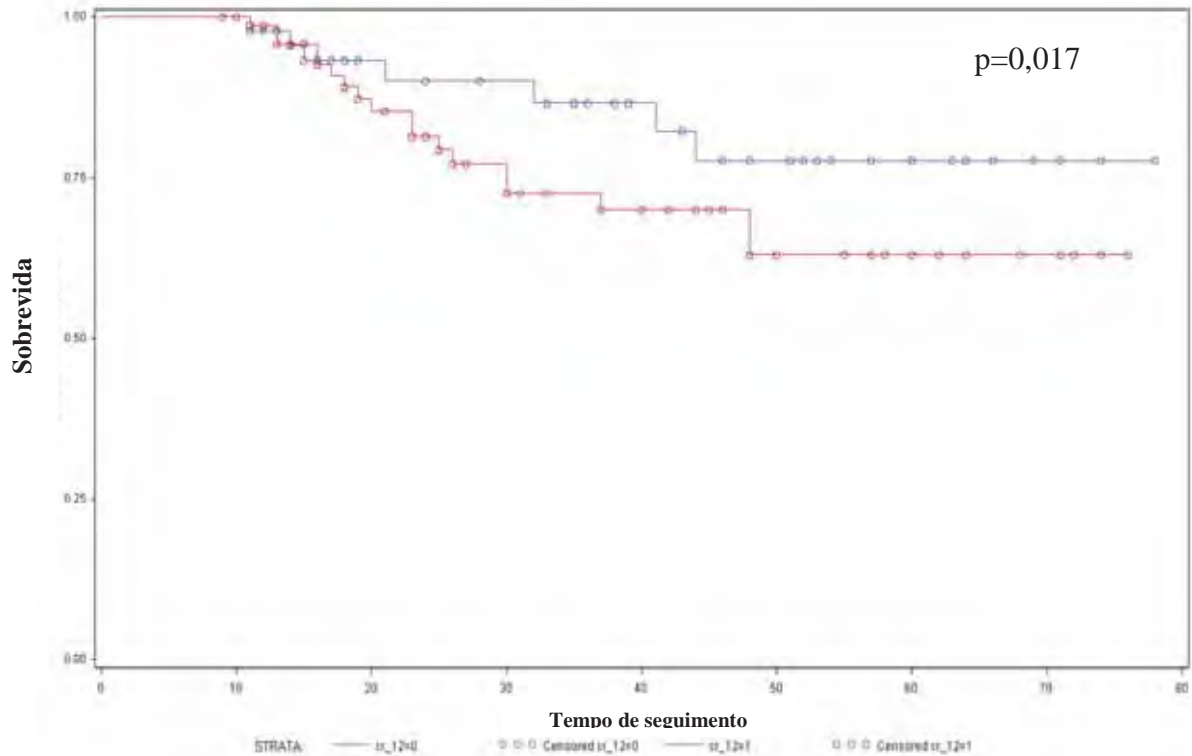


Figura 11. Curvas de sobrevivida dos pacientes após episódio de LRA por NTA de acordo com o valor da Cr após 12 meses de seguimento (maior e menor que 1,2mg/dL).

A análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais associadas à mortalidade mostrou que a presença de DRC pré-existente ($\log rank=9,14$, $p=0,0079$), doença cardiovascular ($\log rank=8,18$, $p=0,019$), idade maior que 60 anos ($\log rank= 1,05$, $p<0,0001$) e creatininas basal ($\log rank= 2,18$, $p=0,001$), após 12 meses ($\log rank= 1,43$, $p=0,0015$) e 36 meses de seguimento ($\log rank= 1,58$, $p=0,004$) foram preditoras de mortalidade tardia. A Tabela 4 mostra estes resultados.

Tabela 4. Análise univariada dos fatores de risco para mortalidade tardia de pacientes após episódio de LRA por NTA

VARIÁVEIS	log rank	p
DRC	9,14	0,0079
Doença cardiovascular	8,18	0,019
Diabetes Mellitus	3,19	0,34
Hipertensão arterial	1,40	0,67
Neoplasias	2,25	0,22
Diálise	3,91	0,2
Recuperação completa de função renal	0,70	0,83
Recuperação parcial de função renal	0,51	0,88
Idade (anos)	1,05	< 0,0001
Cr após 12 meses	1,43	0,0015
Cr após 36 meses	1,58	0,004
Cr basal	2,18	0,001

DRC= Doença Renal Crônica; Cr= creatinina sérica

4.4 Análise multivariada

Na análise multivariada, foram identificados como fatores de risco preditores de mortalidade tardia, a idade (HR=6,4, IC95%= 1,2-34,5, p=0,02) e creatinina após 12 meses de seguimento (HR=2,1, IC95%=1,14-4,1, p=0,017), conforme mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade tardia de pacientes após episódio de LRA por NTA

VARIÁVEIS	HR	IC 95%	p
Doença cardiovascular	1,77	0,94 - 2,1	0,19
DRC	1,98	0,91 - 2,6	0,23
Neoplasia	1,64	0,88 - 1,8	0,31
Idade (por 1 ano)	6,4	1,2 - 34,5	0,02
Cr após 12 meses (por 0,1mg/dL)	2,1	1,14 - 4,1	0,017
Cr após 36 meses (por 0,1mg/dL)	1,87	0,83 - 2,12	0,36

LRA= Lesão Renal Aguda; NTA= Necrose Tubular Aguda; HR= *Hazard Ratio*; IC= Intervalo de Confiança; DRC= Doença Renal Crônica; Cr= creatinina

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a evolução a longo prazo de pacientes após episódio de LRA secundária à NTA quanto à sobrevida e à progressão para DRC, além de identificar os fatores de risco associados ao óbito.

Ponte e cols²⁵, em estudo recente que acompanhou 177 pacientes após LRA, relataram que a sobrevida, após 10 anos de seguimento, foi de 50%. Porém, dados de outros trabalhos sugerem que esta pode variar de 15 a 72%, dependendo do cenário e do período estudado⁵².

Nesta coorte prospectiva foram inicialmente avaliados 950 pacientes com diagnóstico de LRA por NTA, dos quais 590 (62,1%) morreram durante internação hospitalar e os restantes 212 (22,3%) foram avaliados a longo prazo, segundo critérios previamente definidos. Destes, 23,5% necessitaram de diálise durante internação hospitalar e 39,1% eram portadores de DRC. A mortalidade, durante o seguimento ambulatorial, foi de 24,5% e, ao final de 60 meses, foi observada uma curva de sobrevida de 55%. A recuperação da função renal completa no momento da alta hospitalar foi de 36,7% e apenas 0,9% permaneceram em diálise. Após 60 meses, 4,7% dos pacientes progrediram para DRcT com necessidade de diálise.

Liano e cols¹⁹, em trabalho que avaliou 177 pacientes sobreviventes após episódio de LRA por NTA, com função renal normal prévia, encontraram sobrevida de 50% ao fim de 10 anos de seguimento, semelhante à sobrevida após 60 meses observada neste trabalho. Nenhum paciente necessitou de diálise no momento da alta hospitalar e apenas 2 pacientes evoluíram para DRcT durante o período de acompanhamento. Schiffil e cols²⁰, estudando 226 pacientes com LRA grave, definida como necessidade de TSR e ausência de DRC, observaram prospectivamente taxa de mortalidade após 5 anos de seguimento de 75% e

recuperação da função renal, nos sobreviventes, de 86%. Nenhum paciente ficou dependente de diálise na alta hospitalar e 5% necessitaram de terapia dialítica ao final de 5 anos de observação, semelhante à incidência de progressão para DRcT observada neste estudo.

Quanto à evolução para DRc os dados são conflitantes. Liano e cols¹⁹ mostraram que pacientes seguidos após episódio de LRA apresentavam boa evolução, com baixa incidência de DRcT. Entretanto, este e outros trabalhos anteriormente publicados^{20,25} apresentaram algumas dificuldades, tais como a existência de diferentes definições de LRA, tempo variável de seguimento e reduzido número de pacientes estudados. Recentemente novos estudos têm mostrado que pacientes que sobrevivem a um episódio de LRA tem risco aumentado de evoluírem para DRc avançada (estádio IV e V)^{14,39-41}.

A evolução da função renal, no presente trabalho, mostrou que os pacientes após LRA por NTA tiveram uma evolução favorável a longo prazo e que as mudanças na função renal ocorreram no primeiro ano de seguimento. A maioria dos pacientes, após 12 meses de seguimento, manteve a TFG estável (41,2%) e apenas 4,7% evoluíram para necessidade de diálise crônica ao final de 60 meses de seguimento. Porém, quando avaliada a progressão da DRc, 8,7 % dos pacientes que no momento da primeira avaliação ambulatorial apresentavam função renal adequada (MDRD >60mL/min) e 22,8 % daqueles com queda da função renal (MDRD <60mL/min) evoluíram para estágio IV/V após 12 meses de seguimento (p<0,01). Assim, a progressão da doença renal com ou sem necessidade de diálise foi significativamente maior nos pacientes com LRA associada à DRc quando comparada aos pacientes sem DRc.

Resultados semelhantes foram publicados recentemente por Wu e cols⁵³ em estudo que avaliou 9425 pacientes após LRA quanto à necessidade de diálise crônica. Os autores observaram que pacientes com LRA sobreposta a DRc apresentaram maior incidência de DRcT quando comparados com pacientes sem DRc prévia (17,8 x 0,15 por pessoa/ano). O risco de progressão para DRcT foi também maior quando os pacientes com DRc prévia não

apresentaram recuperação da função renal no momento da alta hospitalar (RR= 212,7, IC95%= 105,5-428,8, $p<0,001$).

Thakar e cols⁵⁴ estudaram pacientes diabéticos e risco de progressão para DRC após episódios de LRA. Foram avaliados 3679 pacientes, dos quais 1822 necessitaram de internação hospitalar e 503 apresentaram episódio de LRA. Na primeira análise foi observado que qualquer episódio de LRA em paciente diabético, quando comparado com pacientes sem LRA, tem um risco de progressão para DRC estágio IV de 3,56 (IC95%=2,76-4,61) e para cada novo episódio de LRA o risco dobrava (RR=2,02, IC=1,78-2,3). Recente estudo²² avaliou pacientes com DRC (TFG <45mL/min por 1,73m²), divididos em dois grupos, de acordo com o desenvolvimento ou não de LRA definida como um aumento no valor da Cr basal de 50%. Após 8 anos, os autores mostraram aumento de 30% no risco de morte e DRCt (OR=1,3, IC 95%= 1,04-1,64) no grupo que apresentou LRA associada. Lafrance e cols¹⁷ sugerem que mesmo após ajuste para DRC subsequente ao episódio de LRA por NTA, este está associado com o aumento no risco de morte a longo prazo.

No presente estudo, os pacientes foram divididos em sobreviventes e não sobreviventes, sendo que estes últimos apresentaram maior frequência de sepse, maior idade, maior prevalência de DRC e de doenças cardiovasculares. Não foram identificadas, ao longo do seguimento, diferenças estatísticas em relação à presença de DM, necessidade de diálise e recuperação da função renal durante internação hospitalar. Foram fatores de risco independentes para a mortalidade tardia a idade e a creatinina após 12 meses de seguimento, semelhante aos dados já relatados na literatura. Em relação às curvas de sobrevida, apresentaram melhor evolução pacientes sem DRC prévia, não idosos (<60 anos), sem doenças cardiovasculares e com creatinina após 12 meses menor que 1,2mg/dL.

Schiffl e cols²⁰, em estudo realizado com pacientes com LRA grave identificaram como preditores de mortalidade a longo prazo, a idade, admissões cirúrgicas, presença de

comorbidades e recuperação parcial da função renal no momento da alta hospitalar. Liano e cols¹⁹, em estudo que avaliou a sobrevida a longo prazo de pacientes após LRA por NTA com função renal prévia normal, identificaram a idade, presença de comorbidades e o sexo masculino como fatores preditores de mortalidade tardia.

Trabalhos recentes têm mostrado que episódios de LRA podem estar associados, de modo independente, com risco de morte a longo prazo^{14,23}. Tsagalis e cols²³, em estudo prospectivo, avaliaram 2155 pacientes após episódios de LRA quanto à mortalidade tardia. Os pacientes foram seguidos por 10 anos e, na análise de Cox, a LRA foi identificada como fator de risco independente para óbito (OR=1,24, IC 95%=1,07-1,44; p<0,01) quando comparado com pacientes sem LRA. Lo e cols¹⁴, avaliando pacientes com TFG ≥ 45 mL/min por 1,73m² após episódio de LRA grave e excluindo aqueles dependentes de diálise com 30 dias de seguimento, também observaram um aumento no risco de morte após 8 anos de seguimento (OR=2,3, IC 95%=1,8-3,0).

O estudo aqui mostrado apresenta algumas limitações, tais como curto tempo de seguimento médio, elevado número de pacientes com tempo de seguimento menor que 60 meses e o fato de ter sido realizado em um único centro. Entretanto, os resultados são semelhantes aos encontrados na literatura, não existindo, até o momento, outros trabalhos brasileiros sobre este tema. Por fim, é importante destacar que torna-se cada vez mais consensual que a LRA por NTA não deve ser considerada apenas uma síndrome aguda e sim como uma condição predisponente tanto para progressão de DRC quanto para mortalidade tardia^{14,22,23}.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Ao estudar pacientes após episódio de LRA por NTA acompanhados ambulatorialmente durante longo prazo, este trabalho mostrou, após 60 meses de seguimento, sobrevida de 55% e progressão para DRC com dependência de diálise em menos de 5% dos casos. Foram identificados como fatores de risco associados ao óbito tardio a idade e o aumento no valor da creatinina sérica após 12 meses de seguimento.

APÊNDICE

APÊNDICE

EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DE PACIENTES APÓS LESÃO RENAL AGUDA

ACOMPANHAMENTO DURANTE INTERNAÇÃO

Paciente nº protocolo

Nome:..... Registro:

Unidade de internação:.....

Idade: Sexo:

Data da internação:/...../..... Data Avaliação inicial:...../...../.....

Diagnóstico principal:

Diagnóstico Nefrológico:

Comorbidades:

DRC prévia: Sim - valor de Cr: Não

ATN-ISS (Lião) – avaliação do Nefrologista:

Cr basal : Cr máxima: Cr do início da diálise:

Diálise: S N Data do início:/...../.....

Método de diálise: HDD HDE DP

Indicação: Hipervolemia Azotemia Uremia Hipercalemia refratária
 Acidose refratária

Tempo de diálise (em dias): Data da suspensão da diálise:/...../.....

Data da última avaliação:/...../.....

Evolução final: Recuperação completa Recuperação parcial
 Ausência de recuperação Óbito

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Tempo (meses)	Cr	Recuperação da função renal	Progressão DRC sem TSR	Progressão DRC com TSR	Óbito
0					
3					
6					
9					
12					
18					
24					
36					
48					
60					
72					

Cr= creatinina; DRC= Doença Renal Crônica ; TSR= Terapia de Substituição Renal

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lameire N, Biesen WV, Vanholder MD. Acute renal failure. *Lancet*. 2005; 365: 417-30.
2. Zats R. Insuficiência Renal Aguda. In: Rocha e Silva M. *Fisiopatologia Renal*. São Paulo, Atheneu; 2000. p. 261-78.
3. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. National Kidney Foundation. *Am J kidney Dis*. 2007;50(1):1-4.
4. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17:191-8.
5. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:930-6.
6. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit. *Semin Respir. Crit Care Med*. 2006; 27: 262-273.
7. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int*. 1998; 54: 1817-1831.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294: 813-18.

9. Liño 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 Suppl.* 1998; 66: S16-S24.
10. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66:1613-21.
11. Uchino S et al. Acute Renal Failure in Critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-18.
12. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, & Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care Med.* 2009;37:2552-8.
13. Murugan, R, Kellum JA. Acute kidney injury: what`s the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:209-17.
14. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Hsu CY. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;76:893-99.
15. Kellum JA, Ronco C, Vicent JL. Controversies in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger. 2011;174:182-90.

16. Liu KD. Is acute kidney injury a risk factor for long-term mortality? *Nat. Rev. Nephrol.* 2010;6:389-91.
17. Lafrance JP. & Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;21:345-52.
18. Morgera S, Kraft AK, Siebert G et al. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:275–9.
19. Liño F, Felipe C, Tenorio MT *et al.* Long term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int.* 2007;71:679–86.
20. Schiff H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2235–41.
21. Goldberg A, Kogan E, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney Int.* 2009;76:900-6.
22. Hsu CY, Chertow GM, Mcculloch CE, Fan D, Ordonez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4:891-8.
23. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Theodorakis M, Laggouranis A, Vemmos KN. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 616-22.

24. Berendoncks AMV, Elseviers MM, Lins RL. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: Long-Term Follow-up. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:1755-62.
25. Ponte B, Felipe C, Muriel A et al. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3859–66.
26. Kellum JA, Ronco C, Vincent JL: Controversies in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger. 2011;174:149-55.
27. Humphreys BD et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2010;176:85-97.
28. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat. Med.* 2010;16:535-43.
29. Lewers DT, Mathew TH, Maher JF et al. Long-term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Ann Intern Med.* 1970;73:523–9.
30. Spurgeon-Pechman KR, Donohoe DL, Mattson DL et al. Recovery from acute renal failure predisposes hypertension and secondary renal disease in response to elevated sodium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:269–78.
31. Humphreys BD et al. Intrinsic epithelial cell the repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell.* 2008;2:284-91.

32. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008;214:199-210.
33. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G & Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
34. Lameire N, Jager K, Van Biesen W, de Bacquer D & Vanholder R. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int. Suppl.* 2005;S30-S8.
35. Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ & Jones CL. Ischemic acute renal failure: long-term histology of cell and matrix changes in the rat. *Kidney Int.* 2000;57:2375-85.
36. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60:1154-63.
37. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2186-9.
38. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011.
39. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in US veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2009;76:1089-97.

40. Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009;302:1179-85.
41. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J et al. Acute kidney injury increases risk of ESDR among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:223-8.
42. 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.
43. *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care*. Vol 33, Suplemento 1:S11-S61, 2010.
44. Brove JC, Price LL, Liangos O, Uhlig K, Jaber BL. Hospital-acquired Acute Kidney Injury: An Analysis of Nadir-to-Peak Serum Creatinine Increments Stratified by Baseline Estimated GFR. *Clin J Am Nephrol*. 2011;6:1556-65.
45. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol 32, Suplemento 1. 2010.
46. Pendse S, Singh A, Zawada E. Initiation of Dialysis. *Handbook of Dialysis*. Fourth edition. 2007. P.14-9.
47. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31.

48. Brady HR, Brenner MB, Clarkson MR. In: The Kidney Brenner & Rector's. Acute Renal Failure: etiology of acute renal failure. Boston: Barry M. Brenner. 2000. chap.28, p.918-49.
49. Levey AS. Ann Inter Med.1999; 130(6):461-70.
50. Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. N Engl J Med. 2007;357:797-805.
51. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. & House A. A. Potencial interventions in sepsis – related acute kidney injury.Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:531-44.
52. Lameire N, Hoste E, Van Loo A et al. Pathophysiology, causes and prognosis of acute renal failure in the elderly. Ren Fail. 1996; 18: 333-46.
53. Wu V C, Huang T M, Lai C F e cols. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. Kidney Int. 2011;80:1222-30.
54. Thakar C V, Christianson A, Himmelfarb J e cols. Acute kidney Injury Episodes and Chronic kidney Disease Risk in Diabetes Mellitus. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2567-72.

ANEXO

ANEXO

CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
<p>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: etica@fmb.unesp.br</p>		 <p>Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997</p>
<hr/>		
Botucatu, 02 de agosto de 2010.		Of. 345/10-CEP
Ilustríssimo Senhor Prof. Dr. André Luis Balbi Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu		
Prezado Dr. André,		
De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3621-2010) "Avaliação tardia da sobrevivência e da recuperação da função renal de pacientes após episódio de injúria renal aguda", a ser conduzida por Germana Alves de Brito, orientado por Vossa Senhoria, co-orientada pela Dr ^a Daniela Ponce Gabriel, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 02/08/2010.		
Situação do Projeto: APROVADO . Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".		
Atenciosamente,		
		
Alberto Santos Capelluppi Secretário do CEP		