

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCABEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM BIOCIÊNCIAS E
SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

REGINALDO PASSONI DOS SANTOS

**INJÚRIA RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO
LONGITUDINAL**

CASCABEL – PR
(abril/2018)

REGINALDO PASSONI DOS SANTOS

**INJÚRIA RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO
LONGITUDINAL**

Dissertação apresentada ao Programa De Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Biociências e Saúde, Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Processo saúde-doença

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luís Alberto Batista Peres

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Ariana Rodrigues da Silva Carvalho

CASCABEL – PR
(abril/2018)

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas – UNIOESTE)

S233i Santos, Reginaldo Passoni dos.
Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: um estudo longitudinal / Reginaldo Passoni dos Santos. --- Cascavel (PR), 2018. 101 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Alberto Batista Peres
Co-orientadora: Prof.^a Dra. Ariana Rodrigues da Silva Carvalho
Dissertação (Mestrado em Biociências e Saúde) Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2018. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde.
Inclui Bibliografia

1. Injúria renal aguda. 2. Unidade de terapia intensiva. 3. Incidência. 4. Fatores de risco. I. Peres, Luís Alberto Batista. II. Carvalho, Ariana Rodrigues da Silva. III. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. IV. Título.

CDD 616.614

Rosângela A. A. Silva – CRB 9^a/1810



Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78680337/0002-65
Rua Universitária, 2069 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná



REGINALDO PASSONI DOS SANTOS

Injúria renal aguda em Unidade de Terapia Intensiva: Um estudo longitudinal.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, Processo Saúde-doença e Políticas de Saúde, linha de pesquisa Processo Saúde-doença, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Perey

Orientador(a) - Luis Alberto Batista Peres

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Sandra Lucinei Balbo

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Vinicius Daher Alvares Delfino

Universidade Estadual de Londrina - UEL (UEL)

Cascavel, 2 de abril de 2018

Dedico este trabalho à minha mãe, Maria Sueli Passoni dos Santos, e ao meu pai, Alcides dos Santos, que me criaram e fizeram de mim o homem que hoje sou.

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Nossa Senhora Aparecida, por me concederem a graça de viver cada segundo. Também, por me concederem saúde para iniciar, desenvolver e finalizar este trabalho, proporcionando-me mais uma conquista.

Aos meus irmãos e irmãs, que, diante de momentos difíceis e nos quais precisaram de minha ajuda e presença, souberam compreender meu distanciamento e conseguiram, com a maestria que não se aprende nos bancos de nenhuma universidade, enfrentar todos os infortúnios familiares.

À minha esposa, eterna namorada, que sempre está ao meu lado, apoiando-me, restaurando meu ânimo e incentivando-me em meus estudos. Também, pelos períodos de aborrecimento devido à minha ausência; eles foram essenciais para que eu pudesse perceber que estar junto não é apenas estar presente.

Ao meu professor e orientador, Doutor Luis Alberto Batista Peres, pela oportunidade de aprendizado e confiança. Sua forma de transmitir o conhecimento que tem em Nefrologia se mostrou como mola propulsora para meu crescimento intelectual sobre assuntos dessa especialidade que tanto tenho apreço. Sua permanente, amistosa e flexível acessibilidade foram essenciais para que eu pudesse encarar o desafio proposto, conduzindo e finalizando este trabalho.

À minha professora e coorientadora, Doutora Ariana Rodrigues da Silva Carvalho, por colaborar de modo ímpar com meu aprimoramento acadêmico-científico. Quanto mais próximo da conclusão eu me encontrava, mais necessitei recorrer aos seus ensinamentos sobre planejamento, organização e disciplina. Sem dúvidas, esses ensinamentos (e tantos outros que tive contigo) serão levados para a vida.

Aos estagiários e aos servidores do Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME), bem como da Biblioteca, do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), por se mostrarem sempre prestativos durante a coleta dos dados.

Às enfermeiras Francielli Brito da Fonseca Soppa e Jéssica Ruths e demais colegas do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde (PPG-BCS), Turma 2016-2018. Estarmos todos “no mesmo barco” serviu para nos conhecermos, nos auxiliarmos e incentivarmos uns aos outros.

À professora Doutora Beatriz Rosana Gonçalves de Oliveira Toso, bem como demais membros do corpo docente do PPG-BCS, pelos ensinamentos em sala de aulas e por se mostrarem como exemplos de profissionais *experts*, dedicados, bem

como comprometidos com o ensino de qualidade e com a transformação social por meio da educação. Vossos ensinamentos, teóricos e de vida, jamais serão esquecidos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa estudantil.

A todos(as) aqueles(as) que, direta ou indiretamente, contribuíram para com a realização deste trabalho.

A todos o meu MUITO OBRIGADO!

***“Que vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia impossível.”***

Charles Chaplin

SANTOS, R. P. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: um estudo longitudinal. 2018. 101f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Saúde) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel, PR, 2018.

RESUMO GERAL

Objetivou-se identificar, nesta pesquisa, a ocorrência e os fatores de risco para Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes brasileiros em estado crítico por meio de um estudo retrospectivo, documental e com abordagem quantitativa. A identificação de IRA foi realizada com a aplicação dos critérios propostos pelo acrônimo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Coletou-se, entre outubro de 2016 e janeiro de 2018, dados de pacientes que foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016. Utilizando-se um formulário construído e validado especificamente para uso neste estudo, extraiu-se dos prontuários informações registradas na admissão à UTI, as quais referiam-se ao perfil clínico-epidemiológico dos pacientes, bem como aos parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos e à necessidade de diálise. Por meio dos dados coletados, avaliou-se a incidência de IRA, os fatores de risco e a taxa de mortalidade global entre pacientes com IRA e entre aqueles com IRA dialítica. Foram realizadas análises estatísticas descritivas e inferenciais, com aplicação de testes de regressão logística e da curva ROC (*receiver operating characteristic*). Em todas as análises, considerou-se p -valor $< 0,05$ como estatisticamente significativo e todos os dados foram analisados no software *R*. Incluíram-se no estudo 1.500 pacientes, sendo que a incidência de IRA foi de 40,5% ($n= 608$) e de IRA dialítica de 13% ($n= 79$). Os fatores de risco na admissão à UTI para ocorrência de IRA foram: hipertensão (odds ratio (OR) = 1.44, intervalo de confiança (IC) 95% = 1.07-1.94; p -valor = 0.017), concentração sérica de creatinina (OR = 3.54; IC 95% = 2.65-4.73; cut-off: >1.16 mg/dL; p -valor <0.001), concentração sérica de albumina (OR = 1.42; IC 95% = 1.07-1.89; cut-off: ≤ 2.81 ; p -valor 0.015), escore do APACHE II (OR = 2.10; IC 95% = 1.56-2.81; cut-off: >24 pontos; p -valor <0.001) e escore do SAPS 3 (OR = 1.75; IC 95% = 1.31-2.33; cut-off: > 68 pontos; p -valor <0.001). A taxa de mortalidade global foi de 18,5%, nos pacientes com IRA 39,1%, e nos pacientes com IRA dialítica de 62%. A incidência de IRA foi alta e os dados estão em consonância com a literatura especializada. Identificamos os preditores para IRA entre pacientes brasileiros criticamente enfermos, assim sendo, os resultados deste estudo podem contribuir para implementação de terapias de cuidado direcionadas, bem como para estabelecer estratégias que possam promover a segurança do paciente.

Palavras-chaves: Injúria renal aguda. Unidade de terapia intensiva. Incidência. Fatores de risco.

SANTOS, R. P. Acute kidney injury in intensive care unit: a longitudinal study. 2018. 101f. Dissertation. (Master's degree in Biosciences and Health) – State University of Western Parana – UNIOESTE, Cascavel, PR, 2018.

GENERAL ABSTRACT

The objective of this study was to identify the occurrence and risk factors for Acute Kidney Injury (AKI) in critically ill Brazilian patients. Study retrospective, documentary and with quantitative approach. The AKI identification was performed using the criteria proposed by the acronym KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Data were collected, between October 2016 and January 2018, from patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) between January 2011 and December 2016. Was used a form constructed and validated specifically for use in the study, which extracted patients' information registered at admission to the ICU, which refer to the clinical-epidemiology patients profile, as well as laboratory and hemodynamic parameters and the need for dialysis. The data collected evaluated the AKI incidence, its risk factors and the overall mortality rate, as well as among AKI patients and among patients with dialysis. Descriptive and inferential statistical analyzes were performed, using logistic regression tests and the receiver operating characteristic (ROC) curve. In all analyzes p-value <0.05 was considered statistically significant and all data were analyzed in software R. The study included 1,500 patients, AKI incidence was 40.5% (n = 608) and need of dialysis was 13% (n = 79). The risk factors at ICU admission to AKI occurrence were: hypertension (odds ratio (OR) = 1.44, 95% confidence interval (CI) = 1.07-1.94, $p = 0.017$), serum creatinine concentration (OR = 3.54; 95% CI = 2.65-4.73; cutoff: >1.16 mg/dL; $p <0.001$), serum albumin concentration (OR = 1.42, 95% CI = 1.07-1.89, cutoff: 0.35, $p = 0.015$), APACHE II score (OR = 2.10, 95% CI = 1.56-2.81, cutoff: >24 points, $p <0.001$) and SAPS 3 score (OR = 1.75, 95% CI = 1.31-2.33, cutoff: >68 points, $p <0.001$). The overall mortality rate was 18.5%, at AKI patients 39.1%, and at patients with AKI dialytic 62%. The AKI incidence was high and the data are consonant with the literature. We identified the AKI predictors among critically ill Brazilian patients, and the results of this study may contribute to the implementation of targeted care therapies, as well as to establish strategies that can promote patient safety.

Keywords: Acute kidney injury. Intensive care unit. Incidence. Risk factors.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	14
REVISÃO GERAL DE LITERATURA.....	16
2.1 INJÚRIA RENAL AGUDA	16
2.2 INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS.....	20
2.2.1 Epidemiologia	20
2.2.2 Fatores de risco	25
2.2.3 Tratamento	36
2.2.5 Estratégias de prevenção	42
2.2.5 Abordagem integrada	45
REFERÊNCIAS.....	47
ARTIGO CIENTÍFICO	70
APÊNDICE.....	88
ANEXO A	91
ANEXO B	94

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 Principais fatores de risco para injúria renal aguda.....	26
Figura 2 Interação fisiopatológica entre sepse e injúria renal aguda.....	26
Figura 3 Possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da nefropatia induzida por contraste	30
Figura 4 Eventos envolvidos na injúria renal aguda associada à cirurgia cardíaca	33
Figura 5 Modalidades de suporte renal extracorpóreo	38
Figura 6 Abordagem integrada da injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva.....	46
Quadro 1 Critérios para diagnóstico de injúria renal aguda.....	17
Quadro 2 Principais complicações intra-dialíticas e cuidados de Enfermagem	41
Quadro 3 Cálculo da creatinina ajustada para o balanço hídrico acumulado.....	42
Quadro 4 Estratégias de prevenção da injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ATN-ISS	<i>Acute Tubular Necrosis-Individual Severity Score</i>
BH	Balanço Hídrico
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IRA	Injúria Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
mg/dl	miligramma por decilitro
ml/Kg/h	mililitros por Kilograma por hora
mmol/l	mílimol por litro
Na+	Íon Sódio
NIC	Nefropatia Induzida por Contraste
pH	Potencial hidrogeniônico
RIFLE	<i>Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
sCr	Creatinina sérica
SHARF	<i>Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure</i>
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

INTRODUÇÃO GERAL

Injúria Renal Aguda (IRA, doravante) é o evento que se caracteriza como uma desordem orgânico-funcional dos rins cuja manifestação fisiopatológica se expressa em um curto período de tempo (horas ou dias), especialmente, pela diminuição abrupta e acentuada da Taxa de Filtração Glomerular (TFG, deste ponto em diante), a qual pode se associar o decréscimo do débito urinário, o desequilíbrio acidobásico e o desequilíbrio hidroeletrolítico (ZUK; BONVENTRE, 2016; ROSSAINT; ZARBOCK, 2016).

O diagnóstico e o estadiamento da IRA são determinados a partir de critérios clínicos, com destaque ao proposto pelo acrônimo RIFLE (*Risk; Injury; Failure; Loss; End-stage kidney disease*), ou seja, Risco, Injúria, Falência, Perda e Doença Renal em Estágio Final, que foi o primeiro critério difundido internacionalmente. Assim como outros critérios propostos na literatura, o RIFLE classifica a IRA de acordo com o nível sérico de creatinina (ou TFG) e o volume de diurese apresentado pelo paciente em um dado período (BELLOMO et al., 2004).

Pesquisas indicam que a IRA é um evento frequente em pacientes hospitalizados, particularmente, entre aqueles em estado crítico, independente do critério que se utiliza para sua definição (BELLOMO; KELLUM; ROCO, 2012; HOSTE et al., 2015). A incidência em indivíduos internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pode ultrapassar o índice de 80%, enquanto que a taxa de mortalidade pode ser de, aproximadamente, 85% entre aqueles que necessitam de uma Terapia Renal Substitutiva (TRS, de ora em diante) (PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; REWA; BAGSHAW, 2014; SUSANTITAPHONG et al., 2013).

Devido aos inúmeros efeitos deletérios ao organismo e, especialmente, pela necessidade de TRS, a ocorrência de IRA em UTI acarreta em implicações que vão para além dos aspectos epidemiológicos. Há, também, um importante aumento no período de internação dos indivíduos (tanto hospitalar, quanto em UTI), bem como incremento substancial no custo financeiro que as instituições de saúde têm com o manejo terapêutico dos pacientes (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; HOSTE et al., 2015; KERR et al., 2014).

Além do mais, as repercussões da ocorrência de IRA em UTI tendem a ser igualmente nefastas por longo prazo. Recentemente, pesquisadores publicaram dados de um estudo no qual avaliaram o índice de sobrevivência e a qualidade de vida relacionada à saúde de 2.420 pacientes que apresentaram IRA na UTI. Os resultados apontaram que, um ano após o evento, 36% dos pacientes evoluíram a

óbito e a qualidade de vida mostrou-se diminuída em 11,8% dos que sobreviveram (SOLIMAN et al., 2016).

Por conta dos motivos mencionados até o momento, situações de IRA em pacientes críticos configuram-se como problemáticas que transpõe fronteiras geográficas internacionais, cujas implicações vão além do contexto da saúde pública. Frente a esse desafio, equipes interdisciplinares precisam agregar conhecimentos, habilidades e atitudes capazes de reverter causas modificáveis e minimizar os efeitos daquelas não modificáveis (METHA et al., 2016).

Registra-se, ainda, que, em 2000 anos, houve pouca evolução no que diz respeito ao conhecimento sobre IRA como um todo (KELLUM, 2015), sendo que, só recentemente, ampliou-se a importância dada a esse evento, principalmente perante a necessidade de expandir o conhecimento sobre aspectos relacionados à epidemiologia, à história natural da doença e à piora do desfecho clínico dos pacientes (MEHTA et al., 2016; LAMEIRE et al., 2013).

Diante disso, a justificativa para realização deste estudo ancorou-se nos seguintes aspectos: 1) pesquisas recentes apontam que estudos epidemiológicos abrangentes sobre a temática em questão são limitados (SUSANTITAPHONG et al., 2013; PONCE et al., 2011); 2) há reconhecida necessidade de ampliar o conhecimento sobre as reais causas que levam pacientes críticos a desenvolverem IRA em UTI, uma vez que essas não estão completamente determinadas e, ainda, há carência de novas informações sobre o assunto (HOSTE et al., 2015; REWA; BAGSHAW, 2014; GLODOWSKI; WAGENER, 2014).

Assim sendo, a investigação realizada alicerçou-se pela seguinte questão norteadora: Qual a incidência e os fatores de risco para IRA nos pacientes internados em UTI?

As hipóteses elencadas foram: 1) A incidência do evento entre a doentes críticos é elevada; 2) O sujeito que apresenta oligúria, com Balanço Hídrico (BH) positivo acumulado e creatinina elevada já na admissão à unidade tem maior risco de desenvolver IRA na UTI; 3) Pacientes com IRA apresentam maior frequência de distúrbios eletrolíticos na admissão; 4) O uso de múltiplos fármacos nefrotóxicos, a submissão a grandes cirurgias, bem como a idade avançada e a presença de doenças crônicas também são considerados fatores de risco importantes para o desenvolvimento da IRA.

Para ratificar ou refutar as hipóteses elencadas, desenvolveu-se o presente estudo com o seguinte objetivo: identificar a ocorrência e os fatores de risco para IRA em pacientes brasileiros em estado crítico.

REVISÃO GERAL DE LITERATURA

2.1 INJÚRIA RENAL AGUDA

A IRA é uma síndrome clínica cuja principal característica definidora relaciona-se ao declínio abrupto e sustentado da TFG (KOZA, 2016; GLOBOWSKI; WAGENER, 2014; KDIGO, 2012). Em associação à referida característica, comumente observa-se a ocorrência de oligúria, desequilíbrio hídrico e de eletrólitos, além de instabilidade do pH sanguíneo (ROSSAINT; ZARBOCK, 2016; SHEERIN et al., 2016; SRISAWAT; KELLUM, 2011). A complexa desordem clínica causada pela IRA resulta, no decurso da doença, em retenção de excretas metabólicos nitrogenados e em aumento do volume extracelular, sendo que da definição de IRA deve ocorrer por meio de critérios internacionais (SELBY et al., 2016; BIENHOLZ; JAHN; KRIBBEN, 2016; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012).

Ao elaborarem um estudo com informações concedidas por equipes de saúde participantes de uma reunião internacional, pesquisadores italianos observaram a descrição de mais de 200 combinações diferentes utilizadas na prática clínica dos profissionais como critérios para definição de IRA (RICCI et al., 2006). Nesse sentido, destaca-se que padronizar a definição de IRA e propor a utilização de um critério único e válido, universalmente, apresentam-se como um grande desafio na atualidade (SELBY et al., 2016; ZUK; BONVENTRE, 2016; SHEERIN et al., 2016; PALOMBA et al., 2016; THOMAS et al., 2015).

A similaridade entre as variadas metodologias está, basicamente, no fato de que creatinina sérica e o volume urinário são sempre utilizados como parâmetros de base ao diagnóstico dessa injúria (SELBY et al., 2016; LEHNER; FORNI; JOANNIDIS, 2016; BARRY; JAMES, 2015). De forma geral, os critérios propostos pelo acrônimo RIFLE (BELLOMO et al., 2004) e pelos grupos de trabalho *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (MEHTA et al., 2007) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012) contemplam a tríade dos principais critérios clínicos utilizados no mundo para definição e para estratificação de IRA (ZHOU et al., 2016; BARRY; JAMES, 2015; KELLUM; BELLOMO; RONCO, 2015; LOPES; JORGE, 2013; OSTERMANN; CHANG, 2011). Os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO foram descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Critérios para diagnóstico de injúria renal aguda.

Critério RIFLE (2004)*		
Classificação	sCr/TFG	Débito Urinário
Risk (Risco)	Aumento de 1,5 vez na sCr OU diminuição da TFG > 25%	< 0,5ml/kg/hora por 6h
Injury (Injúria)	Aumento de 2,0 vezes na sCr OU diminuição da TFG 3m 75% OU sCr ≥ 4,0mg/dl (com aumento agudo ≥ 0,5mg/dl)	< 0,5ml/kg/hora por 12h
Failure (Falência)	Aumento de 3,0 vezes na sCr OU diminuição da TFG > 50%	< 0,3ml/kg/hora por 24h OU anúria por 12h
Loss (Perda)	Falência renal aguda persistente (Perda completa da função renal por > 4 semanas)	
ESKD (DREF)	DREF - Doença renal em estágio final (> 3 meses)	
Critério AKIN (2007)†		
Estágio	sCr	Débito Urinário
1	Aumento na sCr ≥ 0,3mg/dl OU aumento de 150% a 200% (1,5 a 2,0 vezes) no valor basal	< 0,5ml/kg/hora por 6h
2	Aumento de 200% a 300% (2,0 a 3,0 vezes) no valor basal	< 0,5ml/kg/hora por 12h
3	Aumento > 300% (> 3,0 vezes) no valor basal OU sCr ≥ 4,0mg/dl (com aumento agudo ≥ 0,5mg/dl) OU pacientes submetidos à TRS	< 0,3ml/kg/hora por 24h OU anúria por 12h
Critério KDIGO (2012)‡		
Estágio	sCr/TFG	Débito Urinário
1	Aumento na sCr ≥ 0,3mg/dl OU aumento de 1,5 a 1,9 vezes no valor basal	< 0,5ml/kg/hora por 6-12h
2	Aumento de 2,0 a 2,9 vezes no valor basal	< 0,5ml/kg/hora por ≥12h
3	Aumento ≥ 3,0 vezes no valor basal OU sCr ≥ 4,0mg/dl OU diminuição da TFG < 35ml/min./1,73m ² (pacientes < 18 anos) OU pacientes submetidos à TRS	< 0,3ml/kg/hora por 24h OU anúria por 12h

Fonte: Adaptado de *Bellomo et al. (2004), †Mehta et al. (2007) e ‡Acute Kidney Injury Work Group

(2012). **Legenda:** AKIN - Acute Kidney Injury Network; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; sCr – creatinina sérica; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; TRS: Terapia Renal Substitutiva.

Apesar de ser considerada o “padrão-ouro” para diagnóstico de injúria renal, faz-se mister lembrar que a creatinina sérica não é o biomarcador perfeito e idealmente desejado para avaliar a função dos rins, principalmente, quando se trata de diagnóstico precoce (ZHOU et al., 2016; CHEN; KOYNER, 2015; WASUNG; CHAWLA; MADERO, 2015; PERES et al., 2013).

Assim, múltiplas investigações testam outros biomarcadores, seja de modo experimental ou em ambientes distintos e em grupos de pacientes com IRA por condições específicas. Primordialmente, os estudos buscam avaliar os biomarcadores emergentes quanto ao desempenho e ao custo-benefício do uso (ZHOU et al., 2016; WOLFSWINKEL et al., 2016; MCCAFFREY et al., 2016; LAMEIRE et al., 2016; SCHREZENMEIER et al., 2016; KELLUM, 2015).

Seguindo o disposto, dentre os mais estudados biomarcadores da atualidade, citam-se: cistatina-C, lipocaína associada à gelatinase neutrofílica, molécula de injúria renal-1, interleucina-18 e proteína hepática ligada a ácidos graxos (ZHOU et al., 2016; PALAZZUOLI et al., 2015; XUE et al., 2014; HJORTRUP et al., 2013).

Grande contribuição também foi dada por pesquisadores brasileiros, no que tange aos biomarcadores, tendo em vista que, por meio de colaboração internacional, publicaram resultados promissores de estudo cujo objetivo foi detectar IRA a beira do leito, por meio do uso de uma fita reagente de nitrogênio ureico salivar (RAIMANN et al., 2016).

Entretanto, salienta-se que mesmo com os esforços contínuos em busca de novos marcadores biológicos que possibilitem a identificação precoce do evento, e ainda que haja limitações em sua interpretação, a dosagem de creatinina sérica segue, até o momento, apresentando o melhor custo-efetividade para determinação de IRA, particularmente, nos países em desenvolvimento (MOHAMED; ENDRE; BUCKLEY, 2015; PERES et al., 2013; SLOCUM; HEUNG; PENNATHUR, 2012).

A diversidade de critérios diagnósticos contribui, também, para a ocorrência de diferentes taxas epidemiológicas. Entretanto, indiferentemente do critério utilizado, verificou-se que nos últimos anos houve importante elevação na incidência de IRA, sendo que essa síndrome clínica já é considerada problemática de saúde pública mundial (MEHTA et al., 2016; LAMEIRE et al., 2013; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012). Segundo estudos recentes, um em cada cinco indivíduos hospitalizados vivencia pelo menos um episódio de IRA durante seu período de internação (REWA; BAGSHAW, 2014; SUSANTITAPHONG et al., 2013).

Dados apresentados pelo *Australian Institute of Health and Welfare* (2015) apontam que, na Austrália, o número de pacientes hospitalizados com IRA passou de 8.050, entre 2000-2001, para 18.010, entre 2012-2013, o que representou

uma elevação anual aproximada de 6%.

Nos Estados Unidos, em dez anos, a incidência de IRA apresentou um incremento anual de 14%. Em 2001, houve 674.845 casos, ao passo que no ano de 2011 foram registrados 3.151.937 episódios em ambiente hospitalar (BROWN et al., 2016). De acordo com o *United States Renal Data System* (2015), entre 2003 e 2013, mais de 18 milhões de estadunidenses foram acometidos por IRA. Na Inglaterra, verificou-se que o número de casos de IRA saltou de 15.463 em 1998-1999 para 213.700 casos em 2012-2013. Assim como se observa em outras localidades, a população inglesa idosa (idade ≥ 65 anos) é a mais acometida (KOLHE et al., 2016).

É oportuno destacar que o incremento na taxa de incidência da IRA não é exclusividade de países e de regiões desenvolvidas. Estima-se que, a cada ano, ocorrem, universalmente, mais de 13 milhões de casos de IRA e, desses, 85% (cerca de 11,3 milhões) são registrados em países em desenvolvimento (PONCE; BALBI, 2016; PERICO; REMUZZI, 2015).

Revisando a literatura, e incluindo-se para metanálise dados de 312 estudos com mais de 49 milhões de pacientes, pesquisadores norte-americanos constataram que a América do Sul foi a terceira região com maior incidência de IRA entre adultos em todo o mundo (29,6%), mostrando-se maior até mesmo que a incidência internacional (21,6%) (SUSANTITAPHONG et al., 2013).

Em países desenvolvidos há, predominantemente, ocorrência de IRA em pacientes hospitalizados. Em contrapartida, populações de países de média e de baixa renda frequentemente apresentam IRA na comunidade (PONCE; BALBI, 2016; PERICO; REMUZZI, 2015; LOMBARDI et al., 2014). Ademais, enquanto nos países desenvolvidos a ocorrência de IRA se dá, especialmente, em indivíduos idosos e portadores de doenças crônicas, nos países em desenvolvimento, há considerável número de casos ocorridos em crianças e adultos jovens previamente saudáveis (PONCE; BALBI, 2016; PERICO; REMUZZI, 2015; LOMBARDI et al., 2014; LI; BURDMANN; MEHTA, 2013; LAMEIRE et al., 2013; CERDÁ et al., 2008; LOMBARDI et al., 2008; NAICKER; ABOUD; GHARBI, 2008).

Devido às grandes proporções epidemiológicas que a IRA atingiu, a *International Society of Nephrology* (ISN, doravante) lançou recentemente a iniciativa denominada “0by25”, a qual busca mitigar os casos evitáveis de óbitos por IRA em todo o mundo até o ano de 2025, por meio da promoção de diversas ações conjuntas a serem desenvolvidas em âmbito universal (ISN, 2014).

Dentre as intencionalidades da ISN no contexto da iniciativa “0by25”, cita-se o fomento à produção de evidências científicas sobre a carga global de IRA. Destarte, acredita-se que, em um futuro próximo, informações mais precisas estarão disponíveis, haja vista que a falta de registros nacionais com dados robustos, e que

congreguem informações multicêntricas sobre a epidemiologia da IRA, dificulta o reconhecimento de sua incidência e demais fatores relacionados, sobretudo nos países em desenvolvimento (PONCE; BALBI, 2016; PERICO; REMUZZI, 2015; SIN, 2014; LEWINGTON; CERDÁ; MEHTA, 2013).

No Brasil e em outros países em desenvolvimento da América Latina, os principais esforços em aprimorar o conhecimento sobre a IRA se concretizam na condução de estudos cujas avaliações são feitas com pacientes críticos, especialmente, aqueles com necessidade de TRS (RIZO-TOPETE et al., 2015; BOLTANSKY et al., 2015; LOMBARDI et al., 2014; PONCE et al., 2011; SANTOS et al., 2009; LOMBARDI et al., 2008). Assim sendo, apresentam-se nos tópicos seguintes os principais aspectos que compreendem a ocorrência de IRA nos pacientes internados em UTI.

2.2 INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS

2.2.1 Epidemiologia

No ambiente hospitalar, índices epidemiológicos relacionados à IRA são elevados, particularmente, entre os pacientes críticos internados em UTI (RIVOSECCHI et al., 2016; HOSTE et al., 2015; REWA; BAGASHAW, 2014; LEWINGTON; CERDÁ; MEHTA, 2013; CASE et al., 2013; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012; SRISAWAT; KELLUM, 2011).

Em pesquisa multicêntrica internacional conduzida com 29.269 pacientes em 54 UTIs de 23 países, Uchino et al. (2005) descrevem que a ocorrência de IRA foi de apenas 5,7%, conforme critérios por eles estabelecidos. Contudo, a taxa bruta de mortalidade foi de 60,3% (UCHINO et al., 2005). Esses dados confirmam que a preocupação com a IRA é fundamentada pelo elevado índice de morbimortalidade da doença.

Um estudo recente avaliou 6.647 pacientes de nove países desenvolvidos e cinco em desenvolvimento, incluindo-se uma UTI localizada no Brasil. A incidência total de IRA, definida de acordo com o critério AKIN, nos pacientes do estudo foi de 19,2% (1.275 sujeitos), não sendo observada diferença estatística entre os países. Todavia, o índice de mortalidade mostrou-se significativamente maior nos países desenvolvidos, quando comparado ao que se observou nos grupos de pacientes dos países em desenvolvimento, ou seja, 27,6% e 17,6%, respectivamente (BOUCHARD et al., 2015).

Membros do grupo de trabalho denominado *Acute Kidney Injury – Epidemiology Prospective Investigation* pesquisaram a ocorrência de IRA em 1.802 pacientes. Esses indivíduos encontravam-se hospitalizados em 97 UTIs distribuídas por 33 países diferentes, verificando-se a ocorrência de IRA, definida pelo critério KDIGO, em 57,3% (1.032) dos pacientes. Com relação ao desfecho, o *odds ratio* para mortalidade em pacientes com IRA em estágio 2 foi de 2,945 e de 6,884 para aqueles com IRA em estágio 3. Na análise estatística multivariada, não se constatou diferenças significativas na incidência e na mortalidade por IRA entre diferentes países e/ou regiões (HOSTE et al., 2015).

Um recente levantamento epidemiológico realizado por Mehta et al. (2016) identificou-se que a incidência mundial média de IRA em pacientes adultos de 1.102 UTIs foi de 30% (variando entre 11-51%), sendo de 38% nos países desenvolvidos, 27% em nações de média renda e de 29% nos países de baixa renda. Seguindo o disposto, em estudo de base populacional em que se identificaram os casos de IRA em UTI por meio dos critérios RIFLE, pesquisadores da Islândia constataram que 21,7% dos pacientes apresentaram IRA, e a mortalidade entre os indivíduos foi de 49% (SIGURDSSON et al., 2012).

Na China, avaliando-se a IRA em 1.036 indivíduos em estado crítico pelos três sistemas de classificação da atualidade (RIFLE, AKIN e KDIGO), foi possível constatar que a incidência pelo critério KDIGO (37,8%) foi maior em relação aos sistemas AKIN (34,1%) e RIFLE (26,4%). Por outro lado, observou-se taxa de mortalidade mais elevada pelo critério RIFLE (57,9%), em detrimento ao apresentado por AKIN (54,4%) e KDIGO (51,8%) (ZHOU et al., 2016).

Em contrapartida aos dados registrados pelo estudo chinês, uma pesquisa multicêntrica desenvolvida na Argentina apontou que a incidência de IRA em UTI pelo critério RIFLE foi de 69,4%, ao passo que pelo critério AKIN o índice ficou em 51,8%. A mortalidade entre os pacientes argentinos foi de 44,6% pelo critério AKIN e, de 40,9% pelo RIFLE (SALGADO et al., 2014).

Ao revisar as taxas epidemiológicas, apresentadas em investigações multicêntricas nacionais conduzidas em diferentes partes do mundo, verificou-se que elas variam entre 10 a 52% para incidência, e entre 10 a 60% para mortalidade (ZHOU et al., 2016; MASEWU et al., 2016; SALGADO et al., 2014; HERRERA-GUTIÉRREZ et al., 2013; NISULA et al., 2013; JONES; DEVONALD, 2013; ODUTAYO et al., 2012; MEDVE et al., 2011; PICCINNI et al., 2011; MEHTA et al., 2004; SILVESTER; BELLOMO; COLE, 2001).

Pondera-se que, para alguns países, a condução de estudos multicêntricos pode ser considerada como não factível, particularmente, no que diz respeito à alocação de recursos humanos e financeiros para sua operacionalização,

sobretudo, para as nações em desenvolvimento.

Ainda assim, mesmo nas investigações unicêntricas são apontados preocupantes dados epidemiológicos relacionados à IRA em UTI. Isso pode ser observado nos resultados de estudos conduzidos em países como Uganda (KWIZERA et al., 2016), Índia (KORULA et al., 2016), Egito (TALAAT et al., 2014), Irã (SAMIMAGHAM et al., 2011), Cuba (RODRÍGUEZ et al., 2016; FIGUEROA et al., 2012) e México (HERRERA-MÉNDEZ et al., 2015; RIZO-TOPETE et al., 2015).

Não obstante, analisando-se resultados de pesquisas feitas no Chile (BOLTANSKY et al., 2015), Argentina (MARTINUZZI et al., 2014; SALGADO et al., 2014), Paraguai (MIRALLES et al., 2015) e Brasil (LUFT et al., 2016; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; DAHER et al., 2012; PONCE et al., 2011; SANTOS et al., 2009), constata-se que a incidência de IRA ficou entre 28 a 70%, enquanto a mortalidade entre 13 a 80%.

Dessa maneira, nota-se que o índice de morbidade e de mortalidade desses países sul-americanos apresenta maior variação quando comparado com o que se verificou em outros estudos multicêntricos nacionais como descrito anteriormente. Entretanto, a exemplo do que se observa em outras regiões do mundo, a ocorrência de IRA em pacientes criticamente enfermos de países localizados na América do Sul é igualmente significativa.

Além disso, constata-se que, dentre os estudos realizados em nações sul-americanas, boa parte da produção científica sobre IRA em UTIs provém do Brasil. No bojo dessa discussão, faz-se mister lembrar que o território brasileiro apresenta dimensão geográfica continental e, por conta disso, há significativa disparidade entre as regiões em vários aspectos, dentre os quais cita-se diferenças nos dados epidemiológicos relativos à ocorrência de IRA em UTI.

Nessa direção, pesquisadores de um serviço de nefrologia de Fortaleza, região nordeste do Brasil, avaliaram a incidência de IRA adquirida por 491 indivíduos em diferentes cenários (comunidade, hospitalar e UTI). Ao final do estudo, constatou-se que o número de casos do evento em UTI representou 15,3% do total, e, entre pacientes no ambiente hospitalar, a mortalidade em enfermos críticos foi de 23%, índice estatisticamente maior que o observado naqueles em unidades de internação (11,6%) (DAHER et al., 2012).

Por outro lado, em São Paulo, região sudeste brasileira, observou-se, por meio de estudo prospectivo, que a IRA acometeu 25,5% dos pacientes internados em uma UTI, ao passo que a morbimortalidade atingiu o pico de 83,3% (PONCE et al., 2011). Anos antes, realizou-se pesquisa com delineamento semelhante e, no mesmo cenário do referido estudo. Entretanto, a incidência de IRA havia sido de 31,2% e a mortalidade 62,1% (SANTOS et al., 2009).

Na região sul do Brasil, por meio de investigação retrospectiva documental, estudos evidenciaram que os índices de morbimortalidade por IRA em UTI também apresentaram consideráveis variações (LUTF et al., 2016; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; PERES et al., 2012; PERES et al., 2011). No Rio Grande do Sul, por exemplo, verificou-se que 72,9% dos pacientes com IRA em UTI evoluíram a óbito (LUTF et al., 2016). Em contraste, no oeste do Paraná, a incidência de IRA foi próxima a 50%, e a taxa de mortalidade variou entre 26,1-35,9%, chegando a 84,2% entre os pacientes dialíticos (PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; PERES et al., 2012; PERES et al., 2011).

É importante lembrar que, tanto a incidência quanto a mortalidade por IRA podem ser preditas em pacientes de UTI. Estudos apontam que pacientes com IRA apresentam piores parâmetros laboratoriais e clínicos (especialmente, ureia, creatinina e volume urinário) já nas primeiras horas e/ou dias após a internação na unidade, sendo que, dentre os que são acometidos pelo evento, aqueles que necessitam de tratamento dialítico apresentam risco de óbito estatisticamente mais elevado (MASEWU et al., 2016; GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; HOSTE et al., 2015; BOUCHARD et al., 2015; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; REWA; BAGSHAW, 2014; LOMBARDI et al., 2014; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012).

Particularmente sobre os sistemas preditores de mortalidade em UTI, destaca-se que os escores dados pelo *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) estão entre os mais utilizados (RAPSANG; SHYAM, 2014; VINCENT; MORENO, 2010). Não obstante, APACHE, SAPS e SOFA são sistemas genéricos, sendo que, além desses, aos pacientes críticos com IRA, é também recomendável utilizar escores específicos para realização do prognóstico de mortalidade, dentre os quais se incluem aqueles propostos pelos estudos de Liaño et al. (1989), Mehta et al. (2002) e Lins et al. (2000). Ademais, RIFLE, AKIN e KDIGO também podem ser utilizados como preditores de mortalidade, haja vista que, quanto pior o estágio de IRA em que o paciente for classificado, maior seu risco de óbito (REWA; BAGSHAW, 2014; SUSANTITAPHONG et al., 2013; LEVI et al., 2013).

A despeito do uso desses prognósticos, sejam eles genéricos e/ou específicos, enfatiza-se que pacientes com IRA em UTI apresentam taxas de mortalidade mais elevadas que outros sujeitos que estão no mesmo cenário, mas que não são acometidos pelo evento (MEHTA et al., 2016; BOUCHARD et al., 2015; HOSTE et al., 2015; SIN, 2014; UCHINO et al., 2005).

Nesse sentido, é visto que a epidemiologia da IRA em UTI apresenta números alarmantes, independentemente da parte do globo em que se registram os dados. Contudo, as análises comparativas devem ser realizadas com cautela, mesmo

ao se fazer comparações descritivas. Assim sendo, considera-se que realizar exames analíticos aprofundados sobre resultados de múltiplos estudos exige experiência e conhecimentos específicos por parte do avaliador, pois podem gerar inúmeros vieses de interpretação.

Dentre os doentes graves acometidos por IRA, observa-se em vários estudos que há um predomínio de pacientes masculinos. Pesquisas desenvolvidas nas Américas, na Ásia, na África, na Europa e na Oceania apontam que pacientes com IRA em UTI são predominantemente do gênero masculino (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; KORULA et al., 2016; KWIZERA et al., 2016; MASEWU et al., 2016; LUFT et al., 2016; RIZO-TOPETE et al., 2015; BOLTANSKY et al., 2015; AIHW, 2015; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; MIRALLES et al., 2015). Ao conduzir essa revisão, não se localizou na literatura estudos que apresentassem explicações genéticas sobre para tal predomínio. Destarte, acredita-se que esse seja apenas um fator associado ao perfil epidemiológico dos sujeitos que adquirem IRA em UTI.

Não obstante, outro estudo realizado em um único centro nos Estados Unidos em que se avaliou a ocorrência de IRA entre 221 pacientes pós-operatórios de transplante hepático observou-se que ser do sexo feminino aumentou significativamente o risco de desenvolver IRA 72 horas após o procedimento cirúrgico (HILMI et al., 2015).

Realizando uma comparação entre 1.070 pacientes de uma UTI localizada no sudoeste de Gana, na África, outra pesquisa constatou-se que, pela classificação RIFLE, as mulheres apresentaram maior percentual de IRA no estágio “Risco” (59,92%) que os homens (40,08%). Entretanto, nos estágios de “Injúria” e “Falência”, pacientes masculinos demonstraram percentuais mais elevados. Do mesmo modo, a média da creatinina sérica mostrou-se estatisticamente mais alta entre os homens do que nas mulheres (EPHRAIM et al., 2016).

Outra questão que também merece destaque diz respeito ao período de internação hospitalar e em UTI, que nos pacientes com IRA é maior quando comparado a pacientes sem IRA (GÖCZE et al., 2015; HOSTE et al., 2015; PERES WANDEUR; MATSUO, 2015; ZHOU et al., 2015). Dessa maneira, enfatiza-se que a ocorrência IRA nos pacientes graves, muito frequentemente, é um evento adicional à condição clínica e/ou cirúrgica que os levou a serem internados em UTI. Assim, naturalmente, seu manejo terapêutico demandará tempo adicional, o qual se expressa em período de internamento mais prolongado.

Contudo, o que muito preocupa gestores de serviços e seguros de saúde relaciona-se ao incremento nos dispêndios financeiros que os pacientes críticos com IRA geram ao sistema (LAMEIRE et al., 2013; JAMES; TONELLI, 2011). Estima-se que, apenas entre 2010-2011, o dispêndio financeiro do *National Health Service* para

o tratamento da IRA tenha sido de aproximadamente 179 milhões de libras esterlinas (KERR et al., 2014).

Em um hospital universitário da Alemanha, a presença de IRA em pacientes críticos, associada a outras condições clínicas, resultou em um gasto monetário com tratamento em mais de dois milhões de euros em um único ano (GÖCZE et al., 2015). Assim sendo, e tendo em vista que os custos financeiros com o tratamento da IRA em UTI são mais elevados entre aqueles que necessitam de TRS, considerar o custo-benefício da terapia dialítica de escolha é essencial para diminuir os gastos (ETHGEN et al., 2015; DESAI et al., 2008).

Assim como ocorre na Inglaterra e na Alemanha, pesquisas realizadas nos Estados Unidos também apontam que o tratamento de pacientes críticos com IRA aumenta o tempo de internação desses sujeitos, bem como eleva significativamente os gastos com recursos financeiros (VANDIJCK et al., 2016; HOBSON et al., 2015; CHERTOW et al., 2005). No Brasil, não há evidências científicas que exibem a dimensão dos gastos com o tratamento da IRA nos pacientes em UTI, entretanto, de modo geral, seu manejo por países da América Latina (incluindo-se o Brasil) também implica em elevado custo financeiro (LOMBARDI et al., 2014).

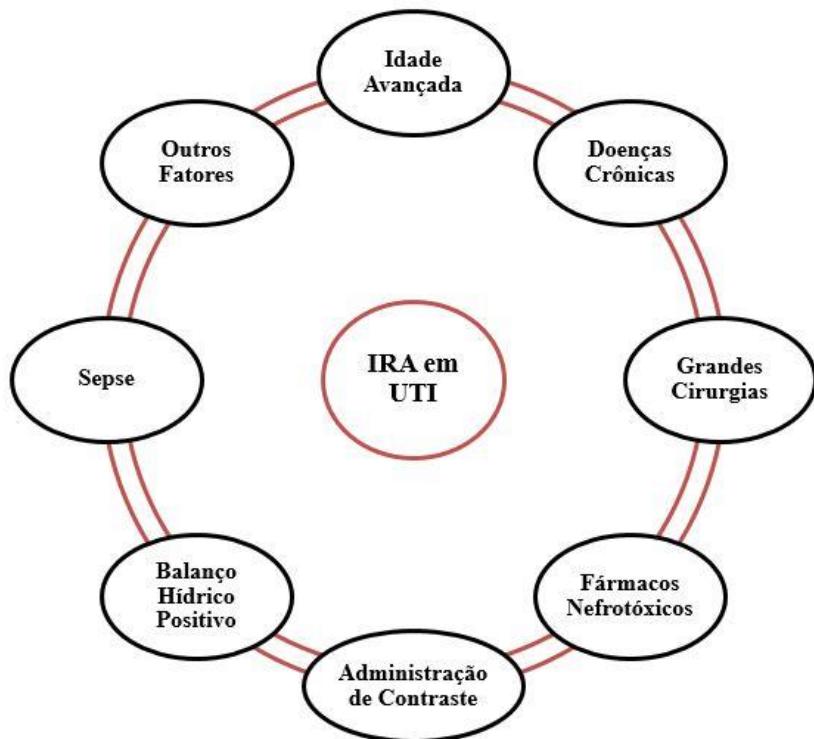
É consenso mundial que determinar os fatores de risco para promover o diagnóstico precoce, melhorar o gerenciamento do manejo terapêutico e estabelecer estratégias de prevenção do evento tornam-se ações imprescindíveis a serem executadas por todos os atores envolvidos no processo saúde-doença dos pacientes (MEHTA et al., 2016; PONCE; BALBI, 2016; SIN, 2014; LAMEIRE et al., 2013).

2.2.3 Fatores de risco

Sabendo que indivíduos em UTI são doentes críticos pela instabilidade hemodinâmica acentuada e, muitas vezes, abrupta, pode-se até considerar pleonástico referir que esses pacientes, quando internados em tal cenário, apresentam diversos fatores de risco para IRA.

Mesmo assim, há algumas circunstâncias e aspectos que os deixam ainda mais vulneráveis (Figura 1). Assim sendo, os principais fatores de risco para ocorrência de IRA em pacientes internados na UTI serão abordados nos tópicos seguintes.

Figura 1 – Principais fatores de risco para injúria renal em pacientes críticos.



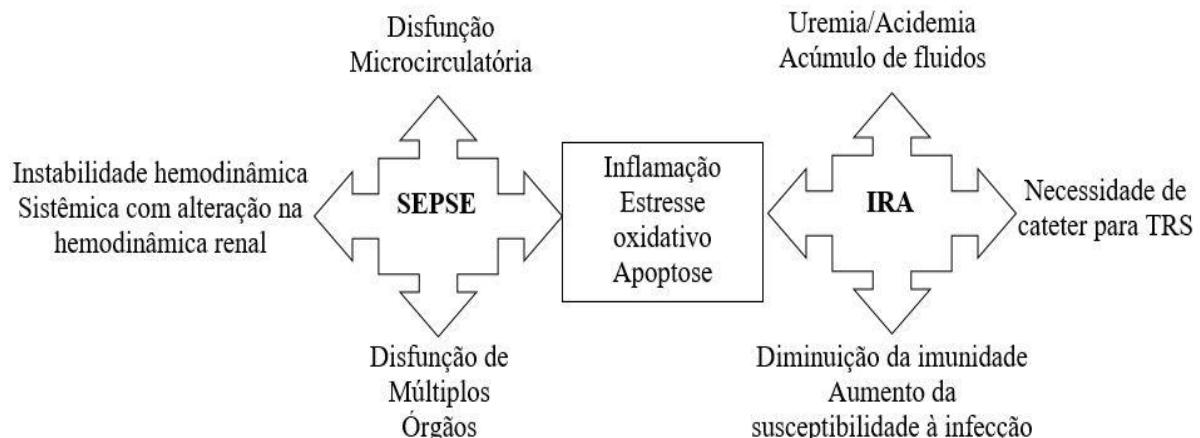
Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: IRA – Injúria Renal Aguda; UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

2.2.3.1 Sepse

Apesar das contínuas investigações, a dinâmica fisiopatológica da interação entre sepse e IRA não está totalmente esclarecida. Ainda assim, acredita-se que o processo inflamatório, o estresse oxidativo e a apoptose atuam como o elo da interação entre os eventos, conforme demonstrado na Figura 2 (ALOBAIDI et al., 2015).

Figura 2 – Intereração fisiopatológica entre sepse e injúria renal aguda.



Fonte: Adaptado de Alobaidi et al. (2015).

Legenda: IRA – Injúria Renal Aguda; TRS - Terapia Renal Substitutiva.

Provavelmente, a vasodilatação, a hipoperfusão e a injúria isquêmica sejam os efeitos deletérios iniciais dessa interação (GLODOWSKI; WAGENER, 2014). Entretanto, no que tange à histopatologia, a dinâmica da associação entre sepse e IRA nos pacientes em UTI pode causar, nos rins, lesões vascular, glomerular, tubular e intersticial (LEROLLE et al., 2010).

Cabe lembrar, ainda, que a sepse provém de um processo sindrômico em que há diversas alterações fisiológicas, denominado síndrome da resposta inflamatória sistêmica e precede uma condição de desequilíbrio orgânico-funcional difusa caracterizada pelo choque séptico que, frequentemente, culmina em óbito (MATOS; VICTORINO, 2004). Dessa maneira, na ocorrência de IRA, associada à sepse, a taxa de mortalidade dos pacientes críticos é substancialmente ampliada (DOI; RABB, 2016; BOUCHARD et al., 2015; HOSTE et al., 2015; GLODOWSKI; WAGENER, 2014; LEGRAND et al., 2013a; PAYEN et al., 2012; PONCE et al., 2011; BAGSHAW; GEORGE; BELLOMO, 2008; UCHINO et al., 2005).

Infelizmente, a associação entre essas duas síndromes clínicas altamente deletérias ao organismo não é rara entre os pacientes internados em UTI. Em Portugal, 43,9% dos casos de IRA registrados em um serviço de medicina intensiva são decorrentes da presença de sepse nos pacientes (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016). Na Itália, resultados de uma pesquisa multicêntrica apontam que sepse em pacientes críticos com IRA encontra-se significativamente mais presente do que naqueles sem IRA (31% e 17%, respectivamente) (PICCINNI et al., 2011).

Ao conduzirem investigação multicêntrica internacional, pesquisadores constataram que a sepse representou 40,7% das causas de IRA em UTI ocorrida com 1.032 pacientes de 33 países diferentes (HOSTE et al., 2015). Analisando-se dados de pesquisas unicêntricas, os índices são ainda maiores.

Uma pesquisa realizada em um serviço de medicina intensiva do México apontou que 80,8% dos pacientes com IRA apresentavam sepse na admissão (HERRERA-MÉNDEZ et al., 2015). Em outro estudo desenvolvido na África, a incidência de IRA associada à sepse foi ainda maior, correspondendo a 82% das causas (KWIJERA et al., 2016).

Nessa mesma direção, dados de estudos epidemiológicos realizados nos países da chamada “tríplice fronteira” (Brasil, Paraguai e Argentina) apontam que a incidência de IRA associada à sepse entre sujeitos internados em UTI apresenta uma variação de 26% a 50%, podendo chegar a 66%, enquanto que a mortalidade varia entre 11-72%, havendo serviço no qual o índice de óbito atinge 80% dos pacientes (PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; MIRALLES et al., 2015; MARTINUZZI et al., 2014; PERES et al., 2011; PONCE et al., 2011; SANTOS et al.,

2009; CARMO et al., 2006; TRIMARCHI et al., 2009).

Cabe ressaltar, ainda, que muitos pacientes críticos apresentam IRA tanto como causa quanto como consequência da sepse. Dois estudos indianos comprovam isso. Em um deles, observou-se que 40% dos pacientes com sepse desenvolveram IRA (SINGH et al., 2016). No outro, constatou-se que 75,7% dos pacientes com IRA em UTI tinham sepse (KORULA et al., 2016). No estudo multicêntrico *European Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*, evidenciou-se que 51% dos pacientes sépticos desenvolveram IRA, e a mortalidade entre esses pacientes foi de 41,2% (VINCENT et al., 2006).

Ademais, na pesquisa de Bouchard et al. (2015), o percentual de sepse entre pacientes críticos com IRA mostrou-se significativamente mais elevado nos países desenvolvidos (52,1%) do que naqueles em desenvolvimento (38%). Outros pesquisadores corroboram com tal informação ratificando que, ao contrário do que se verifica em nações emergentes, nos países desenvolvidos, a sepse está dentre as principais causas de IRA entre pacientes em UTI (CERDÁ et al., 2008).

3.2.3.1 Balanço hídrico positivo

O Balanço Hídrico (BH, doravante) positivo persistente pode apresentar efeitos deletérios sistêmicos, mostrando-se, inclusive, como fator de risco independente tanto para incidência quanto para o incremento da mortalidade por IRA em pacientes críticos (THONGPRAYOON et al., 2016; WANG et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2013; BAGSHAW; GEORGE; BELLOMO, 2008).

O *Beijing Acute Kidney Injury Trial* (BAKIT) incluiu 2.526 pacientes críticos – dos quais 1.172 (~46%) desenvolveram IRA – para avaliar os efeitos do BH positivo na mortalidade dos indivíduos. Ao final das análises, evidenciou-se que o BH positivo incrementou em quatro vezes a incidência de IRA entre os pacientes. Além disso, nesses indivíduos BH positivo esteve também significativamente associado ao aumento da necessidade de TRS, do índice de mortalidade e do tempo de internação na unidade (WANG et al., 2015).

Assim como observado no BAKIT, pesquisadores dos grupos de estudos *Acute Kidney Injury in Finnish Intensive Care Units* (FINNAKI) também evidenciam a associação entre BH positivo e a mortalidade nos pacientes com IRA (especialmente, entre os que necessitaram de TRS), sendo que, na medida em que se observou aumento no percentual de BH positivo acumulado, verificou-se, também, incremento no índice de óbito (VAARA et al., 2012). Nessa perspectiva, outros estudos também

relatam a associação entre BH positivo e o aumento da morbimortalidade dos indivíduos com IRA em UTI (THONGPRAYOON et al., 2016; GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; BOUCHARD et al., 2015; BOUCHARD et al., 2009; VINCENT et al., 2006).

O principal motivo que faz com que BH positivo seja considerado como um importante fator de risco para IRA está no fato que o excesso volêmico cumulativo promove edema intersticial renal e, como resultado disto, verifica-se retenção hídrica e salina, redução do fluxo sanguíneo renal, da TFG, uremia e aumento na pressão intersticial (GRANADO; MEHTA, 2016). Além disso, pesquisadores brasileiros lembram que BH positivo acumulado é também fator de risco para aumento da pressão intra-abdominal, da pressão venosa central e da pressão venosa renal (ÁVILA et al., 2014).

4.2.3.1 Uso de contraste iodado e fármacos nefrotóxicos

A administração de meios de contrastes iodados nos pacientes internados em UTI é frequente, em especial, devido à maciça realização de tomografias computadorizadas nessa população (SELISTRE et al., 2015; VANDENBERGHE; CORTE; HOSTE, 2014). Diante disso, a IRA, associada ao contraste, também denominada de nefropatia induzida por contraste (NIC, deste pondo em diante), representa a terceira causa de IRA no ambiente hospitalar, sendo que pacientes críticos jovens, politraumatizados e sem comorbidades estão dentre os mais vulneráveis (ROMANO; GUIMARÃES; TIERNO, 2013).

Por definição, NIC é o evento de piora renal expressado pelo aumento em 0,5mg/dl ou 25% do valor basal de creatinina sérica, no período de 48-96 horas após o uso de contraste intravenoso, e perante o afastamento de outras causas de piora da função renal (VANDENBERGHE; CORTE; HOSTE, 2014).

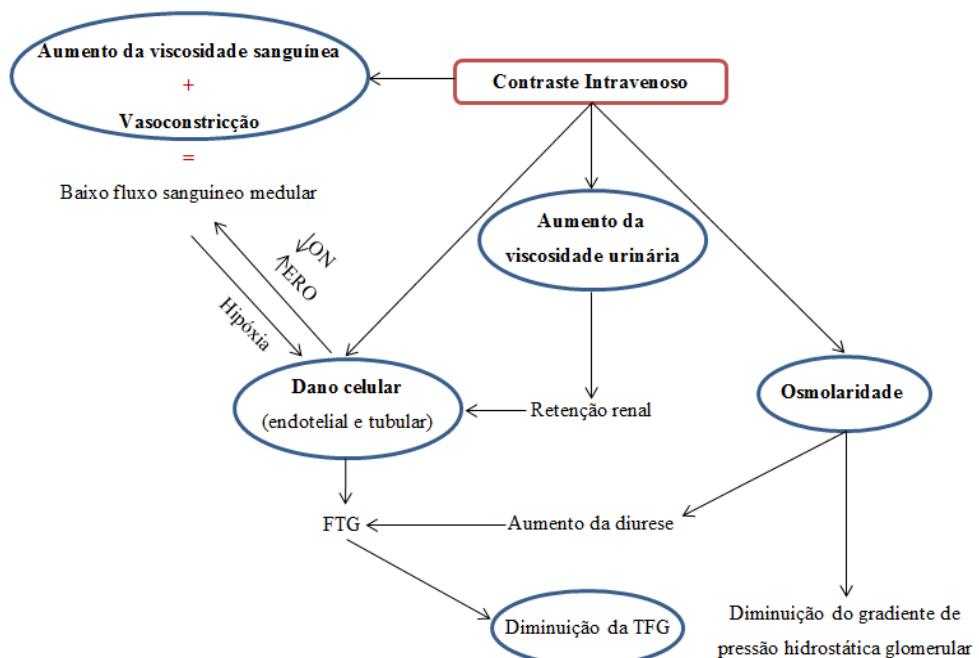
Mais recentemente, o grupo de trabalho KDIGO (2012) tem proposto que NIC seja caracterizada pela elevação da creatinina basal em 50% ou mais no período de uma semana após administração do contraste, ou aumento igual ou superior a 0,3mg/dl nas 48 horas subsequentes ao uso do agente.

Na atualidade, poucos estudos têm se dedicado a analisar NIC em pacientes críticos de UTI, sendo que as investigações disponíveis apresentam dados bastante variáveis. Em um único estudo no qual se avaliou 299 pacientes em UTI, verificou-se que a ocorrência de NIC variou entre 8-23% dependendo do critério para definição de IRA escolhido, sendo que, entre os indivíduos nos quais se aplicou mais de três injeções intravenosas de contraste, 55,5% apresentaram pelo menos um

episódio de NIC. Quanto ao índice de mortalidade, a ocorrência de NIC definida pelo critério AKIN aumentou em até seis vezes o risco de óbito ajustado (LAKHAL et al., 2011).

É necessário salientar que a gênese fisiopatológica da NIC ainda não está totalmente determinada. Possivelmente, os mecanismos envolvem a viscosidade do contraste, bem como isquemia medular renal e lesão tubular renal por toxicidade (Figura 3) (VANDENBERGHE; CORTE; HOSTE, 2014; KDIGO, 2012).

Figura 3 – Possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da nefropatia induzida por contraste.



Fonte: Adaptado de Vandenberghe, Corte e Hoste (2014).

Legenda: ON - Óxido Nítrico; ERO - Espécies Reativas de Oxigênio. FTG - Feedback Túbulo Glomerular; TFG - Taxa de Filtração Glomerular.

Analizando o valor preditivo do critério RIFLE, pesquisadores belgas evidenciaram que o critério utilizado apresentou baixa sensibilidade (39,1%) e especificidade (67,9%) para predizer a ocorrência de NIC entre os pacientes avaliados. Mesmo assim, a avaliação feita três dias após a aplicação de contraste intravenoso nos pacientes constatou que a incidência do evento foi de 15,4% (HOCINE et al., 2016). Esse índice foi semelhante ao observado por pesquisadores de um hospital universitário localizado na República da Coreia, os quais também avaliaram a presença de NIC na UTI definindo-se IRA pelo critério RIFLE, constatando que o evento ocorreu em 15,5%, dos 335 pacientes incluídos no estudo, estando o evento diretamente relacionado ao incremento no tempo de internação hospitalar e à mortalidade (KIM et al., 2015).

Em contraste aos dados apresentados, e realizando uma análise

retrospectiva em pacientes de uma UTI cirúrgica, outros pesquisadores observaram a ocorrência de NIC em apenas 1,4% dos 486 episódios de tomografia computadorizada com uso de contraste intravenoso realizadas na população de estudo (HAVEMAN et al., 2006). Outro estudo de revisão da literatura feito recentemente aponta que a incidência média de NIC em pacientes de UTI é próxima de 16% (VANDENBERGHE; CORTE; HOSTE, 2014). Em outra revisão, indica-se que pacientes com NIC exibem variação entre 13,1-35,9% na taxa de mortalidade aproximada (CASE et al., 2013).

Tendo em vista que a NIC está diretamente associada à toxicidade renal ao agente infundido, destaca-se que fármacos também induzem IRA devido à sua nefrotoxicidade, sendo essa a segunda principal causa de IRA no ambiente hospitalar (VANDENBERGHE; CORTE; HOSTE, 2014; ROMANO; GUIMARÃES; TIENO, 2013; KDIGO, 2012; KRAMER et al., 2008). Diante disso, salienta-se que os mecanismos pelos quais medicamentos nefrotóxicos causam desordens fisiológicas renais variam e dependem da classe farmacológica a que pertencem (PERAZELLA, 2009).

Por isso, muitos dos fármacos utilizados em UTI são considerados como fator de risco para IRA nos pacientes críticos por alterarem a hemodinâmica renal (exemplo: vasopressores, inibidores de calcineurina, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs), induzirem necrose tubular aguda (exemplo: antimicrobianos nefrotóxicos e radiocontrastes), nefropatia osmótica (exemplo: hidroxietilamino e imunoglobulina intravenosa), nefropatia cristalina (exemplo: aciclovir, ciprofloxacino) e nefrite intersticial aguda (exemplo: antibióticos beta-lactânicos, quinolonas, inibidores da bomba de próton) (PERAZELLA, 2012; ROSNER; OKUSA, 2008).

A ocorrência de IRA em UTI associada a fármacos nefrotóxicos também é bastante variável (1-47%), e, além do cenário hospitalar, depende de outros aspectos relacionados tanto aos pacientes quanto aos fármacos em questão (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; DALFINO et al., 2015; MEDVE et al., 2011; MINEJIMA et al., 2011; MALACARNE; BERGAMASCO; DONADIO, 2006; MEHTA et al., 2004).

Em pesquisa realizada na Finlândia, identificou-se que o uso de vasopressores por pacientes com IRA mostrou-se associado com maior tempo de internação na UTI (NISULA et al., 2013). Ademais, investigações conduzidas na África (KWIZERA et al., 2016), na Índia (KORULA et al., 2016) e no Canadá (ODUTAYO et al., 2012) apontam que vasopressores também se associam ao incremento na taxa de mortalidade dos pacientes com IRA, ao passo que, no Paraguai, a elevação da mortalidade dos pacientes com IRA em UTI associou-se ao uso de diuréticos (MIRALLES et al., 2015).

Um estudo de caso-controle envolvendo, inicialmente, quase 500 mil

pacientes em uso de anti-hipertensivos evidenciou que a terapia farmacológica, combinando por IECA ou BRA, diurético e AINE, associou-se ao incremento na incidência de IRA entre os pacientes críticos (LAPI et al., 2013). No Brasil, vasopressores (PONCE et al., 2011; SANTOS et al., 2009) e aminoglicosídeos (PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015) mostram-se como fator de risco significativo para ocorrência de IRA em UTI.

A despeito das informações apresentadas, deve-se, ainda, levar em conta que o emprego de fármacos nefrotóxicos no manejo de diversas condições clínicas manifestadas por pacientes críticos é frequente. Dessa maneira, fármacos nefrotóxicos tornam-se fator de risco para ocorrência de IRA pela possibilidade de intensificar processos fisiopatológicos advindos de outras condições de risco que também culminam em IRA. (RIVOSECCHI et al., 2016; SHAHRBAF; ASSADI, 2015; SANTOS; MENDONÇA, 2015; GUIMARÃES et al., 2014; PERAZELLA, 2012; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012; MALACARNE; BERGAMASCO; DONADIO, 2006).

5.2.3.1 *Grandes cirurgias*

Assim como acontece nos casos de injúria renal associada à sepse, grandes procedimentos cirúrgicos são apontados como fator de risco para IRA, especialmente, devido ao risco de hipoperfusão tecidual e isquemia do órgão-alvo. Nesse sentido, a cirurgia cardíaca está entre os procedimentos em que mais se verifica associação com a ocorrência de IRA em doentes críticos, sendo que os eventos envolvidos podem ser diferenciados de acordo com o período operatório (pré, trans e pós-operatório). Independente disso, instabilidade hemodinâmica parece estar sempre presente (Figura 4) (FAROOQI; DICKHOUT, 2016; HU et al., 2016; O'CONNOR et al., 2016; GOREN; MATOT, 2015; HARRIS et al., 2015; GAFFNEY; SLADEN, 2015).

Figura 4 – Eventos envolvidos na injúria renal aguda associada à cirurgia cardíaca.

EVENTOS	PERÍODO		
	PRÉ-OPERATÓRIO	TRANS-OPERATORIO	PÓS-OPERATÓRIO
CIRURGIA CARDIÁCA	Instabilidade Hemodinâmica	Instabilidade Hemodinâmica	Instabilidade Hemodinâmica
	Hipotensão	Uso de Anestésicos	Uso de Vasopressores
	Exposição à Agentes Nefrotóxicos	Isquemia Renal Local	Depleção Volêmica
	Ativação da Resposta Inflamatória	Ativação de Mediadores Inflamatórios	Disfunção Ventricular
	Injúria Endotelial	Ativação Neutrofílica	Diminuição do Fluxo Sanguíneo Renal

Fonte: Adaptado de Farooqi e Dickhout (2016).

Por meio de uma revisão sistemática, na qual foram incluídos 91 estudos observacionais que realizaram avaliação em mais de 320 mil pacientes, pesquisadores de Xangai (China) evidenciaram que a incidência global média de pacientes com a IRA após cirurgia cardíaca foi de 22,3%. A maioria das pesquisas avaliadas definiu a IRA pelo critério RIFLE. Entretanto, RIFLE, AKIN e KDIGO parecem apresentar taxas semelhantes na incidência de IRA nos pacientes cirúrgicos. O estudo também constatou que a mortalidade dos pacientes em curto e a longo prazo foi de 10,7% e 30%, respectivamente. A IRA associada à cirurgia cardíaca também acarretou em incremento significativo no tempo de internação hospitalar e em UTI (HU et al., 2016).

Além dos procedimentos cardíacos, outras grandes cirurgias também apresentam associação com a ocorrência de IRA entre os pacientes críticos e são responsáveis por incrementar o risco de óbito destes indivíduos. Na literatura, as grandes cirurgias mais citadas são: gastrointestinais, hepatobiliares, laparotomias, ressecção hepática, aneurisma da aorta abdominal e transplantes (O'CONNOR et al., 2016; PERES; BREDT; CIPRIANI, 2016; GOREN; MATOT, 2015; HARRIS et al., 2015; HILMI et al., 2015; BANG et al., 2014; UTSUMI et al., 2013).

Nessa direção, mesmo com sítios distintos, os eventos envolvidos na fisiopatologia das grandes cirurgias de modo geral assemelha-se com o que é visto nos procedimentos cardíacos (exposto na Figura 4), sendo que, no intraoperatório, a instabilidade hemodinâmica ocasionada por hipovolemia decorrente de extensa perda sanguínea é relevante fator de risco à ocorrência de IRA associada aos grandes

procedimentos cirúrgicos (FAROOQI; DICKHOUT, 2016; HU et al., 2016; O'CONNOR et al., 2016; PERES; BREDT; CIPRIANI, 2016).

6.2.3.1 Doenças crônicas e idade avançada

A transição demográfica que vêm ocorrendo nas nações desenvolvidas e, mais recentemente, também nos países em desenvolvimento, traz consigo modificações clínico-epidemiológicas no perfil populacional, expressando-se no aumento da expectativa de vida dos indivíduos. Entretanto, essas mudanças convertem-se, também, em incremento na carga de condições patológicas crônico-degenerativas (PEREIRA; ALVES-SOUZA; VALE, 2015; VASCONCELOS; GOMES, 2012; OMRAN, 2005; CORREA-ROTTER et al., 2004).

Perante tal fato, as doenças crônicas e a idade avançada manifestam-se como fatores de riscos para ocorrência de IRA por acarretarem em alterações metabólico-fisiológicas sistêmicas e permanentes no indivíduo, ocasionando diminuição da atividade orgânico-funcional basal dos rins (ZATZ; SEGURO, 2002).

Nesse sentido, em quase 100% dos estudos mais recentes revisados – nos quais se inclui pesquisas do Brasil e do mundo, além de robustas investigações multicêntricas internacionais – evidencia-se que diabetes mellitus e hipertensão arterial são as doenças crônicas que mais estão presentes nos pacientes adultos com IRA em UTI (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; KORULA et al., 2016; LUFT et al., 2016; THONGPRAYOON et al., 2016; BOUCHARD et al., 2015; BOLTANSKI et al., 2015; HERRERA-MÉNDEZ et al., 2015; HOSTE et al., 2015; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015; MIRALLES et al., 2015).

Além do mais, essas afecções são também as condições crônicas que mais incrementam morbidade e mortalidade da IRA nos pacientes críticos que estejam sépticos (ALOBAIDI et al., 2015; MARTINUZZI et al., 2014; LEGRAND et al., 2013a), com BH positivo (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; ÁVILA et al., 2014; LEWINGTON; CERDÁ; MEHTA, 2013; BOUCHARD et al., 2009), em uso de agentes nefrotóxicos (HOCINE et al., 2016; RIVOSECCHI et al., 2016; KIM et al., 2015; GUIMARÃES et al., 2014) e/ou que tenham sido submetidos a grandes cirurgias (HARRIS et al., 2015; HILMI et al., 2015; UTSUMI et al., 2013).

Outras doenças crônicas como cardiopatias, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, hepatopatias crônicas e câncer também são relatadas como fator de risco; porém, com menos evidência que diabetes e hipertensão (LAMEIRE et al., 2016; MASEWU et al., 2016; SINGH et al., 2016; WANG

et al., 2015; LAMEIRE et al., 2013; PAYEN et al., 2012; PICCINNI et al., 2011). Já a condição patológica crônica concebida pela contaminação com o HIV mostra-se associada com a ocorrência de IRA entre pacientes críticos da África (KORULA et al., 2016; NAICKER; ABOUD; GHARBI, 2008).

Com relação à idade dos pacientes, há estudos em que se verifica risco significativo para incidência ou morte por IRA em UTI entre os indivíduos com idade superior a 50 anos (ZHOU et al., 2016; ZHOU et al., 2015; PONCE et al., 2011). Entretanto, investigações com grande número de participantes apresentam que a morbidade e a mortalidade por IRA em UTI mostram-se elevadas, especialmente, partir dos 60 anos sendo que, ao passo em que aumenta a idade, eleva-se, também, o risco dos sujeitos serem acometidos por IRA, bem como de necessitarem de TRS e do desfecho ser o óbito (BOUCHARD et al., 2015; BOLTANSKI et al., 2015; DALFINO et al., 2015; HOSTE et al., 2015; WANG et al., 2015; CARMO et al., 2006; UCHINO et al., 2005).

7.2.3.1 Outros fatores

Um fator clínico que apresenta implicações na ocorrência de IRA diz respeito à concentração sérica de creatinina apresentada pelos pacientes quando são admitidos na unidade intensiva (HERRERA-GUTIÉRREZ et al., 2013; PODOLL et al., 2013; PONCE et al., 2011). Indivíduos que, ainda na admissão, já apresentam concentração sérica de creatinina superior a 1,5 mg/dl estão mais propensos a desenvolverem IRA durante o período de internação na UTI (BOUCHARD et al., 2015; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015).

Ademais, há estudos em que a necessidade de ventilação mecânica e a pressão venosa central elevada mostraram-se como fatores de risco ao incremento da morbidade e da mortalidade dos pacientes com IRA em UTI (BOUCHARD et al., 2015; KWIZERA et al., 2016; LEGRAND et al., 2013a; PONCE et al., 2011; UCHINO et al., 2005; SILVESTER; BELLOMO; COLE, 2001), assim como acidose metabólica (KORULA et al., 2016).

Outrossim, conforme apontado por um grande estudo multicêntrico internacional, apresentar IRA em UTI de um país emergente pode aumentar em até quatro vezes o risco de óbito dos pacientes (BOUCHARD et al., 2015). Da mesma maneira, realizar TRS pode elevar significativamente a mortalidade (LUFT et al., 2016; RIZO-TOPETE et al., 2015; ZHOU et al., 2015; PERES et al., 2011; BUCUVIC; PONCE; BALBI, 2011; BERNARDINA et al., 2008; SILVESTER; BELLOMO; COLE,

2001).

Particularmente em nações de média e de baixa renda, complicações obstétricas, leptospirose, malária e dengue hemorrágica são apontadas como relevantes fatores de risco para ocorrência de IRA entre os pacientes críticos (KWIZERA et al., 2016; JORNARD et al., 2014; LAMEIRE et al., 2013; LEWINGTON; CERDÁ; MEHTA, 2013; NAICKER; ABOUD; GHARBI, 2008).

2.2.3 Tratamento

O tratamento da IRA nos pacientes em UTI objetiva, fundamentalmente, promover a manutenção da homeostase fisiológica, enquanto a função renal é recuperada. De modo geral, isso acontece otimizando os parâmetros hemodinâmicos e restabelecendo a perfusão tecidual. Assim sendo, o manejo da IRA pode ocorrer por duas vias gerais, que se complementam, a saber: medidas de suporte renal e terapias de substituição renal. Informações sobre essas duas vias básicas de tratamento foram apresentadas a seguir.

2.2.3.1 *Medidas de suporte renal*

Conforme literatura científica pertinente, é consenso entre os estudos que realizar expansão volêmica apresenta-se como o pilar das medidas de suporte renal. Além disso, a administração de diuréticos e o ajuste de dose dos fármacos nefrotóxicos integram as principais ações. Um estudo descreve que o manejo da IRA por meio de medidas de suporte renal envolve, ainda, a não utilização de bicarbonato de sódio (ICHAL et al., 2016). É importante lembrar, também, que a IRA acarreta alterações fisiológicas sistêmicas, sendo necessário estabelecer tratamentos específicos aos demais órgãos afetados pela injúria que não só o rim (DOI; RABB, 2016).

Dentre as principais medidas de suporte renal, apresenta-se na literatura ser de especial importância: promover a expansão volêmica na grande maioria das situações (GRANADO E MEHTA, 2016; PALOMBA ET AL., 2016; KOZA, 2016; ÁVILA ET AL., 2014; LAMEIRE ET AL., 2013; BELLOMO, 2011); manter a restrição volêmica e a proteção pulmonar (nos casos de IRA associada à leptospirose) (DAHER ET AL., 2010); administração de diuréticos (especialmente de alça e, como adjuvante no

tratamento da sobrecarga volêmica (GRANADO E MEHTA, 2016; PALOMBA ET AL., 2016); administrar diuréticos, ajustar dose de antibióticos e gerenciar acidose (PALOMBA ET AL., 2016; CERQUEIRA, TAVARES E MACHADO, 2014); manter a pressão arterial média entre 60 e 70 mmHg, utilizando-se de noradrenalina como droga de primeira escolha, se um vasopressor for necessário (ICHAI ET AL., 2016); promover suporte nutricional, com valor energético adequado (conciliando carboidratos, lipídios, proteínas e vitaminas) (KOZA, 2016).

2.2.3.2 Terapia renal substitutiva

Quando o plano terapêutico estabelecido com as medidas de suporte renal não apresenta resultados com o efeito necessário, ou a intensidade adequada/desejada, o manejo da IRA deve incluir uma modalidade de suporte extracorpóreo, ou seja, uma TRS (BHATTARAI; RAJAPAKASE; PALEVSKY, 2016). Nessa direção, o método de TRS apresentado à comunidade científica por Kramer et al. (1977), chamado de hemofiltração arteriovenosa contínua, representou um grande avanço no tratamento de pacientes críticos com IRA.

Contudo, as modalidades de TRS baseadas em circuito arteriovenoso mostraram-se limitadas, especialmente, em pacientes hipotensos e com instabilidade hemodinâmica, que é o caso de doentes graves em UTI. Com a inovação tecnológica e a ampliação do conhecimento, pesquisas foram impulsionadas e estudiosos desenvolveram modalidades baseadas em um sistema veno-venoso (BHATTARAI; RAJAPAKASE; PALEVSKY, 2016).

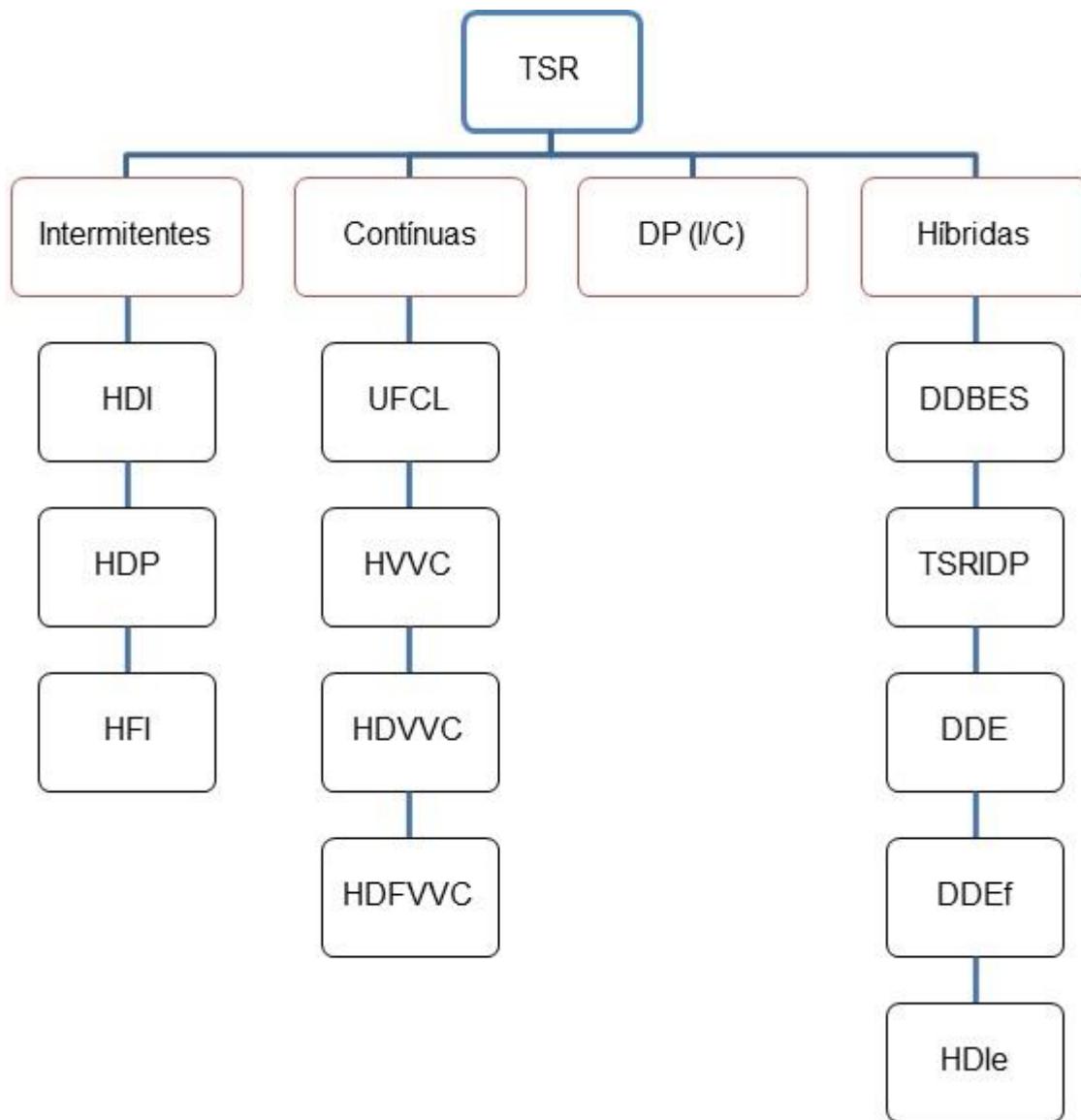
Classicamente, as modalidades de TRS dividem-se em dois grandes grupos, intermitentes e contínuas. Entretanto, nos últimos anos, a utilização de terapias híbridas (diálise de baixa eficiência sustentada e diálise diária estendida) em alguns centros mostrou-se como alternativa promissora para o tratamento da IRA em UTI (RICCI; ROMAGNOLI; RONCO, 2016; RONCO et al., 2015; LAMEIRE et al., 2013; DEEPA; MURALIDHAR, 2012).

Dentre as vantagens das técnicas híbridas, um estudo aponta que há relativa necessidade de anticoagulação, estabilidade hemodinâmica e melhora no custo-efetividade do tratamento (RONCO et al., 2015). Adicionalmente, a modalidade híbrida pode aumentar a mobilidade do paciente, flexibilizar a administração das sessões e, parece não haver contraindicação. Nesse sentido, as desvantagens relacionam-se com a tríade “estrutura” (treinamento da equipe para aquisição de habilidades técnicas e infraestrutura adequada), “processo” (hipofosfatemia e

hipotermia) e “resultado” (baixa eficiência) (RICCI; ROMAGNOLI; RONCO, 2016).

Face ao exposto, apresenta-se, na Figura 5, uma ilustração esquemática com as TRS mais comuns, praticadas em UTIs do Brasil e do mundo.

Figura 5 – Modalidades de suporte renal extracorpóreo.



Fonte: Adaptado de Ricci, Romagnoli e Ronco (2016).

Legenda: TRS - Terapia Renal Substitutiva; HDI - Hemodiálise Intermitente; HDP - Hemodiálise Prolongada; HFI - Hemofiltração Intermitente; UFCL - Ultrafiltração Contínua Lenta; HVVC - Hemofiltração Veno-venosa Contínua; HDVVC - Hemodiálise Veno-venosa Contínua; HDFVVC - Hemodiafiltração Veno-venosa Contínua; DP (I/C) - Diálise Peritoneal (Intermitente/Contínua); DDBES - Diálise Diariamente Estendida com Baixa-eficiência Sustentada; TSRIDP - Terapia de Substituição Renal Intermitente Diariamente Prolongada; DDE - Diálise Diariamente Estendida; DDEF - Diálise Diariamente Estendida com filtração; HDle - Hemodiálise Intermitente estendida.

Em 2013, constatou-se que TRS contínuas são as preferidas entre médicos da Europa (LEGRAND et al., 2013b). Por outro lado, no Brasil, 91,5% dos médicos participantes de um estudo multicêntrico declararam realizar hemodiálise intermitente (PALOMBA et al., 2016). Todavia, a modalidade mais adequada para tratamento da IRA em UTI ainda apresenta controvérsias e depende muito das condições gerais de cada centro, bem como da expertise de cada equipe responsável

pelo acompanhamento do paciente (NEGI et al., 2016; RONCO et al., 2015). Outra questão bastante controversa, diz respeito ao momento iniciar e parar a TRS (RICCI; ROMAGNOLI; RONCO, 2016; RONCO et al., 2015; PALEVSKI, 2013; LEGRAND et al., 2013; DEEPA; MURALIDHAR, 2012).

Em uma revisão sistemática da literatura, a qual incluiu 36 estudos e avaliou por meta-análise dados de nove estudos com 1.042 pacientes, evidenciou-se que TRS precoce não promoveu melhora estatisticamente significativa no índice de sobrevida dos pacientes um mês após seu início, nem tampouco na diminuição do tempo de internação hospitalar e em UTI (WIERSTRA et al., 2016).

Recentemente, Gaudry et al. (2016), na França, bem como Zarbock et al. (2016), na Alemanha, publicaram dados de estudos do tipo ensaio clínico randomizado sobre TRS em pacientes críticos com IRA. Em síntese, os resultados apresentados por ambos não afastam totalmente os contrassensos existentes entre intensivistas e nefrologistas sobre o início da TRS na prática clínica diária.

Na França, o estudo *Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury* foi conduzido com 620 pacientes de 31 UTIs classificados com IRA em estágio 3 pelo KDIGO. No primeiro desfecho avaliado (sobrevida após 60 dias), 48,5% dos pacientes pertencentes ao grupo TRS precoce foram a óbito, enquanto que no grupo dos pacientes com TRS tardia a taxa de mortalidade foi de 49,7% ($p=0,79$). Além disso, a taxa de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter foi significativamente maior nos pacientes do grupo TRS precoce do que nos pacientes com TRS tardia (10% versus 5%, $p=0,03$). Nessa mesma direção, a diurese apresentou-se como melhor marcador de função renal entre os pacientes do grupo TRS precoce ($p<0,001$) (GAUDRY et al., 2016).

Em contrapartida, na Alemanha, conduziu-se o estudo *Early versus Late Initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute Kidney injury* com 231 pacientes de um único centro classificados como IRA em estágio 2 pelo KDIGO. Na avaliação primária (sobrevida após 90 dias), 39,3% dos pacientes incluídos no grupo TRS precoce e 54,7% dos pacientes pertencentes ao grupo TRS tardia evoluíram a óbito ($p= 0,03$). Em um segundo momento, verificou-se que mais pacientes do grupo TRS precoce recuperaram a função renal após 90 dias, em comparação com aqueles em que se estabeleceu TRS tardia (53,6% versus 38,7%, $p= 0,02$). Do mesmo modo, a duração da TRS e o tempo de permanência hospitalar foram estatisticamente menores nos pacientes com TRS precoce ($p= 0,04$ e $p <0,01$, respectivamente). Por outro lado, a necessidade de TRS após 90 dias, a disfunção orgânica (não renal) e o tempo de internação em UTI não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (ZARBOCK et al., 2016).

Após a publicação desses dois grandes estudos, Mehta (2016) recorda

a comunidade científica que a instituição de TRS em pacientes com IRA em UTI deve pesar os benefícios em detrimento dos riscos relacionados. Enquanto isso, Chertow e Winkelmayer (2016) reafirmam que o tratamento com TRS acarreta em grande dispêndio monetário aos Estados Unidos. Destarte, é consenso entre os pesquisadores que mais estudos são necessários.

Com base na literatura disponível (DEEPA; MURALIDHAR, 2012; GRANADO; MEHTA, 2016; PALOMBA et al., 2016; KOZA, 2016; GODIN; BOUCHARD; MEHTA, 2013; LEGRAND et al., 2013b; BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012; BELLOMO, 2011), destaca-se que os motivos para iniciar TRS em paciente crítico com IRA incluem fatores clássicos (ocorrência de sobrecarga volêmica refratária à diuréticos; anúria; oligúria severa; hipercalemia; acidose metabólica severa; azotemia; complicações clínicas da uremia; aumento da creatinina; impressão clínica) e contemporâneos (distúrbio de sódio ($\text{Na}^+ < 110$ e > 160 mmol/l); overdose com toxina dialisável; falência cardíaca; pacientes necessitando grandes retiradas de fluidos, nutrição parenteral ou hemoderivados (com risco de edema pulmonar ou SARA); desequilíbrio de temperatura ($< 37^\circ\text{C}$ ou $> 39,5^\circ\text{C}$).

2.2.3.2.1 Complicações intradialíticas e cuidados de enfermagem

A hipotensão arterial intradialítica é, sem dúvida, a complicação da TRS mais citada na literatura. Independentemente da localidade ou da modalidade de terapia empregada, episódios de hipotensão estão sempre presentes. Ademais, considerando-se que as complicações apresentadas pelos pacientes se repetem em muitos estudos, ressalta-se que, com base nas publicações existentes (FISCHLER et al., 2016; AKHOUNDI et al., 2015; ALBINO et al., 2015; PSCHOWSKI et al., 2015; GEORGE et al., 2011; SILVA e THOMÉ, 2009; UCHINO et al., 2007), é possível distinguir as complicações relacionadas ao paciente daquelas que se relacionam com processo dialítico em si.

Do mesmo modo, cuidados de enfermagem devem ser promovidos de forma sistematizada e direcionada, sendo de igual importância a reavaliação do paciente após cada intervenção. Diante do exposto, as complicações mais recorrentes, com os respectivos cuidados de enfermagem foram organizadas no quadro a seguir:

Quadro 2. Principais complicações intradialíticas e respectivos cuidados de enfermagem.

	Complicações intradialíticas	Cuidados de enfermagem
Relacionadas ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração de sinais vitais (especialmente hipotensão) • Desequilíbrio hidroeletrolítico • Instabilidade hemodinâmica • Tamponamento cardíaco • Encefalopatia metabólica • Tremores/agitação psicomotora • Embolia • Alteração do padrão respiratório • Dor aguda • Rebaixamento do nível de consciência • Acidente vascular encefálico • Depleção volêmica • Choque, parada cardiorrespiratória e óbito. 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar administração e/ou ajustar dose de fármacos prescritos (vasopressores, expansores, diuréticos, sedativos, hipoglicemiantes, antitérmicos, anticoagulantes, etc.) • Ajustar parâmetros ventilatórios (conforme protocolo institucional) • Aplicar compressas frias • Realizar balanço hídrico rigoroso; • Garantir manutenção do suporte nutricional; • Avaliar sítio de inserção do acesso vascular; • Observar e comunicar sinais de sangramento • Reposicionar paciente para elevar pré-carga cardíaca
Relacionadas ao processo	<ul style="list-style-type: none"> • Material extracorpóreo com defeito • Coagulação do filtro ou do sistema • Falta de fluxo do acesso • Complicações relacionadas ao cateter (acesso vascular) • Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ispencionar material a ser utilizado (pré-instalação) • Garantir manutenção da máquina de diálise • Garantir padrão de qualidade da água utilizada • Manter boas práticas assistenciais para prevenir contaminação do circuito

2.2.4 Estratégias de prevenção

Em linhas gerais, as estratégias de prevenção tanto da morbidade quanto da mortalidade por IRA em UTI incluem o treinamento da equipe de saúde (para reconhecimento precoce do evento, bem como dos pacientes e das condições de risco), acompanhamento nefrológico antecipado e sinergismo no cuidado multiprofissional (KIRWAN et al., 2016; NASCIMENTO et al., 2016; PALOMBA et al., 2016; BUCUVIC; PONCE; BALBI, 2011). Nas subseções seguintes, foram apresentadas as estratégias de prevenção decompondo-as em duas linhas: estratégias clínicas e estratégias educativas.

2.2.4.1 *Estratégias clínicas*

Com relação às estratégias clínicas, destaca-se que a necessidade de gerenciamento adequado da oferta hídrica é real e sustentada por evidências científicas atuais (GAIÃO; GOMES; PAIVA, 2016; GRANADO; MEHTA, 2016; LEHNER; FORNI; JOANNIDIS, 2016; THONGPRAYOON et al., 2016). Dessa forma, tal gerenciamento é materializado pela realização de balanço hídrico diário e acumulado (PROWLE; KIRWAN; BELLOMO, 2014; GODIN; BOUCHARD; MEHTA, 2013; MACEDO et al., 2011). Por conseguinte, Macedo et al. (2010), e mais recentemente, Thongprayoon et al. (2016), sugerem a correção da creatinina para o BH acumulado (Quadro 3).

Quadro 3 – Cálculo da creatinina ajustada para balanço hídrico acumulado.

$\text{Creatinina Ajustada} = \text{creatinina sérica} + \text{fator de correção}^*$
$\text{*Fator de correção} = \left\{ \begin{array}{l} \text{(A)}: 1 + [\text{balanço hídrico acumulado (litros)}/(\text{peso corporal da admissão (Kg)} \times 0,6)] \\ \text{(B)}: (\text{peso corporal da admissão} \times 0,6) + (\sum \text{balanço hídrico acumulado diário (litros)})/(\text{peso corporal da admissão} \times 0,06) \end{array} \right\}$

Fonte: (A): Adaptado de Thongprayoon et al. (2016); (B): Adaptado de Macedo et al. (2010).

É propício salientar que, em ambos os estudos dos pesquisadores que propuseram as fórmulas descritas no Quadro 3, a utilização da creatinina ajustada

incrementou o índice preditivo de morbimortalidade por IRA em pacientes críticos. Independente disso, os estudos revisados apresentam outras estratégias de prevenção, conforme pode ser observado no Quadro 4.

Quadro 4 – Estratégias de prevenção da injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva.

Referências	Estratégias de prevenção
Granado e Mehta (2016); Bellomo, Kellum e Ronco (2012); Bellomo (2011); Godin, Bouchard e Mehta (2013); Cerqueira, Tavares e Machado (2014); Ávila et al. (2014); Koza (2016); Prowle, Kirwan, Bellomo (2014)	Expansão volêmica, com gerenciamento adequado da oferta de fluídos por meio do balanço hídrico (diário e acumulado)
Ichai et al. (2016); Cerqueira, Tavares e Machado (2014); Bellomo (2011); Lameire et al. (2013)	Ajuste de dose dos fármacos nefrotóxicos
Palomba et al. (2016); Lameire et al. (2013)	Para prevenção de NIC: hidratação com cristaloide 6, 12 ou 24 horas antes (e depois) da infusão intravenosa de contrastes; solicitar avaliação nefrológica precoce.
Ponce e Balbi (2016); Cerqueira, Tavares e Machado (2014); e, reversão das causas potencialmente Goren, Matot (2015); Lameire et al. (2013)	Identificação dos pacientes (e condições) de risco e, reversão das causas potencialmente reversíveis
Ichai et al. (2016); Goren, Matot (2015); Prowle, Kirwan, Bellomo (2014); Koza (2016)	Otimizar os parâmetros hemodinâmicos (atentando-se aos parâmetros da pressão venosa central)
Ichai et al. (2016)	Manutenção da pressão arterial média entre 60 e 70 mmHg; Administração de aminoglicosídeos (quando necessário) com dose única diária, (monitoramento do nível residual nos casos em que há mais de uma infusão) e por, no máximo, três dias (sempre que possível)

Palomba et al. (2016); Goren, Matot (2015); Lameire et al, (2013)	Programas educacionais; Suporte de saúde estruturado e facilitação do acesso aos mesmos; incorporação de critérios clínicos bem estabelecidos para definição dos casos.
Goren, Matot (2015); Ichai et al. (2016)	No intraoperatório: com PAM >60-65mmHg e >75mmHg para pacientes com hipertensão crônica; Evitar soluções de hidroxietilamido; No pré-operatório: corrigir anemia; Evitar o uso de aminoglicosídeos (sempre que possível); Evitar o uso de diurético
Koza (2016)	Suporte nutricional
Santos; Marinho (2013)	Reconhecimento precoce; prevenção de choque; regulação hemodinâmica; controle de hidroelectrolítico; controle ácido-básico; controle de infecção; controle da hipovolemia; cuidados cardíacos; precaução contra embolia; monitorização respiratória
Zampieri et al. (2016)	Alto percentual de ringer lactato (platô de 50%) associou-se com a redução da mortalidade hospitalar e diminuição de IRA após admissão na UTI

Fonte: Elaborado pelo pesquisador.

2.2.4.2 *Estratégias educativas*

Assim como ocorre para a prevenção clínica, as necessidades de estratégias educativas também se alicerçam em evidência científica atualizada; porém, em menor número.

Dados de um estudo multicêntrico, prospectivo, realizado no Estado de São Paulo, Brasil, evidenciam a demanda nacional por programas de educação permanente à equipe de saúde. No referido estudo, dos 131 enfermeiros que atuavam em UTI e responderam ao questionário aplicado, apenas três (9,9%) afirmaram conhecer o critério AKIN. Ademais, 80 (59,2%) enfermeiros declararam não saber quais são as manifestações clínicas da IRA (NASCIMENTO et al., 2016).

Em outra investigação também multicêntrica, conduzida com 310 médicos, atuantes em UTIs de 36 hospitais brasileiros, constatou-se que somente 46 (15,2%) profissionais consideraram o balanço hídrico diário como critério para

cessar a expansão volêmica no manejo da IRA. Dessa maneira, a piora nos parâmetros respiratórios foi o principal critério para 117 (38,5%) médicos. Destaca-se, ainda, que 168 (56,2%) participantes declararam que TRS urgentemente necessária foi o principal aspecto que os motivou a referenciar o paciente com IRA em UTI a um nefrologista (PALOMBA et al., 2016).

Os resultados de ambas as pesquisas apresentadas reforçam o entendimento de que, para instituir estratégias clínicas de prevenção da IRA em pacientes críticos, primeiramente, faz-se mister promover o aprimoramento dos profissionais, elevando o raciocínio clínico por meio da educação permanente e contínua.

Dando amparo científico a essa compreensão, a pesquisa realizada no Malawi, sudeste da África, revelou que um programa de intervenção educativa liderada por enfermeiro melhorou o conhecimento teórico e prático de pacientes com IRA sobre a detecção e o gerenciamento do evento. Mesmo não estando em ambiente crítico, após a intervenção educativa, os participantes melhoraram significativamente suas práticas sobre aspectos clínicos de manejo da síndrome que também são vistos em UTI, tais como registro do débito urinário e a mensuração de parâmetros hemodinâmicos. É importante enfatizar, ainda, que os tópicos abordados nas intervenções trataram desde o diagnóstico e a causa da IRA até a indicações de TRS (KIRWAN et al., 2016).

Não se localizou evidências científicas, procedentes de estudos brasileiros, sobre os efeitos de intervenções educativas no conhecimento e na prática profissional relacionados à prevenção da IRA em UTI. Entretanto, o que se sabe é que práticas clínicas e educativas não devem se dissociar. Outrossim, faz-se mister que o cuidado dos pacientes críticos em UTI se efetive de modo multiprofissional e interdisciplinar para que, por meio do trabalho em equipe, a prevenção de IRA entre os pacientes seja factível (SANTOS; MARINHO, 2013).

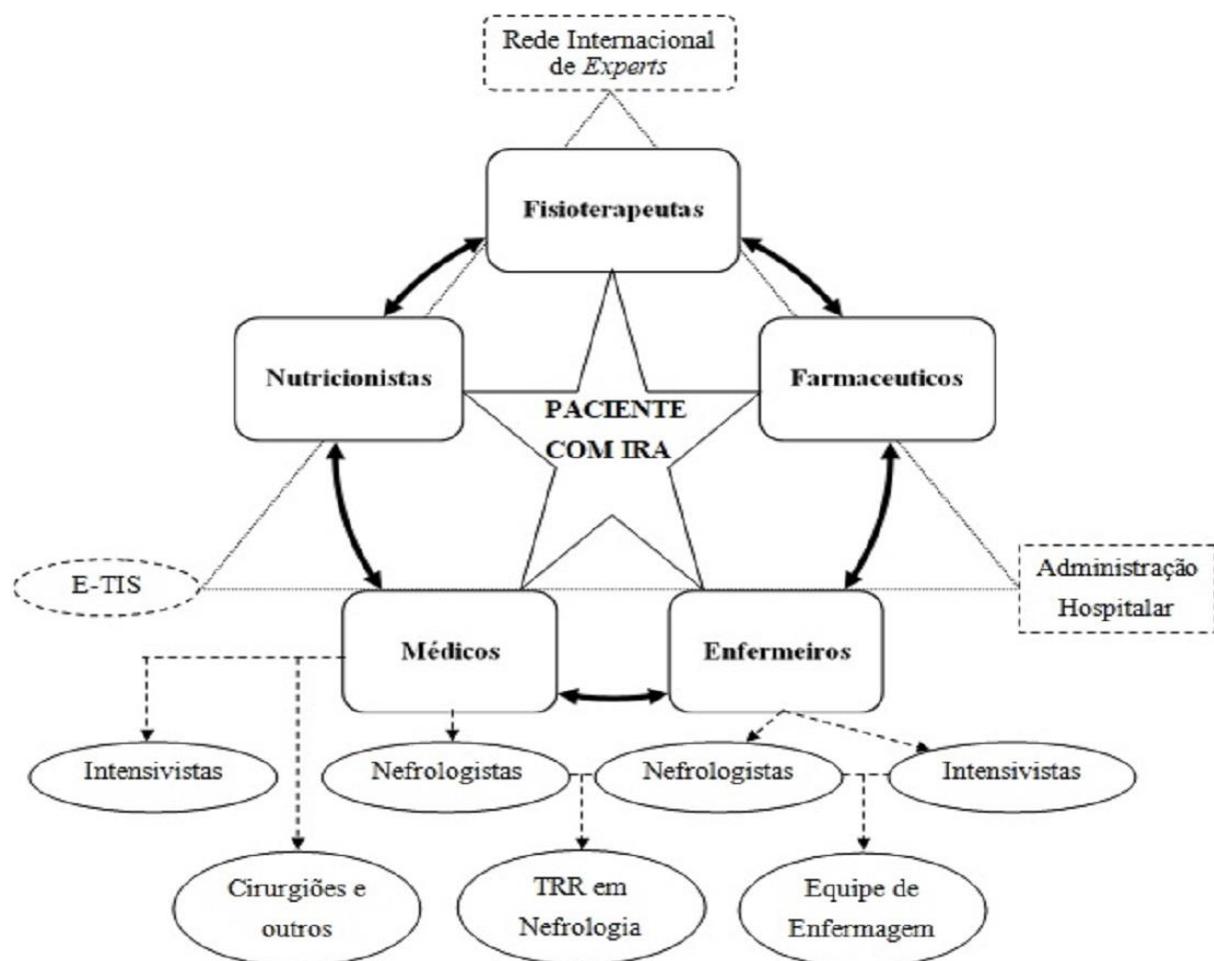
2.2.5 Abordagem integrada

Dada a sua complexidade, o gerenciamento da IRA em UTI deve envolver uma equipe interdisciplinar. Além de médicos de diferentes especialidades (intensivistas, nefrologistas, cirurgiões e outros) que atuarão com a equipe de enfermagem, o cuidado ao paciente deve ser promovido também por farmacêuticos, fisioterapeutas e nutricionistas, sendo que cada um utilizará sua expertise profissional específica para integrar os cuidados intensivos de qualidade (BRILI ET AL., 2001;

RIZO-TOPETE E RONCO, 2017).

Já a interdisciplinaridade da abordagem integrada poderá se evidenciar quando da inclusão de membros da administração hospitalar, os quais estarão envolvidos com aspectos referentes à alocação recursos, especialmente, humanos, financeiros e de equipamentos/materiais necessários ao cuidado dos pacientes (KDIGO, 2012) (Figura 6).

Figura 6 – Abordagem integrada da injúria renal aguda em unidade de terapia intensa.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Nota: E-TIS: Equipe de Tecnologia de Informação em Saúde; IRA: Injúria Renal Aguda; TRR: Time de Resposta Rápida.

Outrossim, profissionais especializados em tecnologia da informação poderão colaborar com o processo de implementação de sistemas computacionais de suporte à decisão clínica, os quais podem auxiliar a equipe de saúde na identificação precoce da IRA (GOLDSTEIN, 2015; PORTER ET AL., 2014; HORNE E SELBY, 2015). Ademais, é importante que todos os atores envolvidos (direta ou indiretamente) no cuidado busquem apoio em uma rede internacional de experts, para que estabeleçam suas práticas baseadas em evidências científicas atualizadas e que garantem a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

AKHOUDI, A.; SINGH, B.; VELA, M.; CHAUDHARY, S.; MONAGHAN, M.; WILSON, G. A.; DILLON, J. J.; CARTIN-CEBA, R.; LIESKE, J. C.; GAJIC, O.; KASHANI, K. Incidence of adverse events during continuous renal replacement therapy. *Blood Purification*, v. 39, n. 4, p. 333-339, 2015. Disponível em:<<https://www.karger.com/Article/Abstract/380903>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

ALBINO, B. B.; BALBI, A. L.; ABRÃO, J. M. G.; PONCE, D. Dialysis complications in acute kidney injury patients treated with prolonged intermittent renal replacement therapy sessions lasting 10 versus 6 hours: results of a randomized clinical trial. *Artificial Organs*, v. 39, n. 5, p. 423-431, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864876>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

ALEXANDRE, N. M. C.; COLUCI, M. Z. O. Validação de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medida. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 7, p. 3061-3068, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n7/06.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

ALOBAIDI, R.; BASU, R. K.; GOLDSTEIN; S. L.; BAGSHAW, S. M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Seminars in Nephrology*, v. 35, n. 1, p. 2-11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507081/pdf/nihms706956.pdf>>. Acesso em 10 jul. 2016.

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE (AIHW). Acute kidney injury in Australia: a first national snapshot. AIHW: Canberra, 2015. Disponível em: <<http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129552567>>. Acesso em: 13 set. 2016.

ÁVILA, M. O. N.; ROCHA, P. R.; ZANETTA, D. M. T.; YU, L.; BURDMANN, E. A. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 36, n. 3, p. 379-388, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v36n3/en_0101-2800-jbn-36-03-0379.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2016.

BAGSHAW, S. M.; GEORGE, C.; BELLOMO, R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care*, v. 12, n. 47, p. 1-9, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18402655>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BANG, J. Y.; LEE, B.; YOON, Y.; SEO, H. S.; SONG, J. G.; HWANG, G. S. Acute kidney injury after intrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparasion of AKIN and RIFLE criterial for risk prediction. *British Journal of Anaesthesia*, v. 113, n. 6, p. 993-1000, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25256546>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BARRY, R.; JAMES, M. T. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron*, v. 131, n. 4, p. 221-226, 2015. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/441425>>. Acesso em: 13 set. 2016.

BELLOMO, R. Acute renal failure. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 32, n. 5, p. 639-650, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989699>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BELLOMO, R.; KELLUM, J. A.; RONCO, C. Acute kidney injury. *The Lancet*, v. 380, n. 9843, p. 756-766, 2012. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)61454-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)61454-2.pdf)>. Acesso em: 10 jun. 2016.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P.; ADQI, WORKGROUP. Acute renal failure – definition, outcome, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, v. 8, n. 4, p. 204-209, 2004. Disponível em: <<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2872>>. Acesso em: 10 jun. 2016.

BERNARDINA, L. D.; DICCINI, S.; BELASCO, A. G. S.; BITTENCOUT, A. R. C.; BARBOSA, D. A. The clinical outcomes of patients with acute renal failure in intensive care unit. *Acta Paulista Enfermagem*, v. 21, n. esp., p. 174-178, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002008000500007>. Acesso em: 14 set. 2016.

BHATTARAI, M.; RAJAPAKASE, R.; PALEVSKI, P. M. Continuous renal replacement therapies (CRRT) overview. *Core Concepts in Dialysis and Continuous Therapies*, v. 15, n. 3, p. 191-203, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4899-7657-4_15>. Acesso em: 14 set. 2016.

BIENHOLZ, A.; JAHN, M; KRIBBEN, A. Akutes nierenversagen – update. *Dtsch Med Wochenschr*, v. 141, n. 7, p. 482-485, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27031202>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BOLSTANSKY, A.; BASSA, C.; MELANI, S.; SEPÚLVEDA, A.; MALDONADO, I.; POSTIGO, J.; SOTTA, E.; VIDUEIRA, P.; CAVAGNARO, C.; CAVADA, G.; BENAVENTE, C.; VILLAMIZAR, G.; VUKUSICH, A.; IRARRÁZABEL, C. E. Incidencia de la injuria renal aguda en unidad de paciente crítico y su mortalidad a 30 días y un año. *Rev Med Chile*, v. 143, n. 9, p. 1114-1120, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000900003>. Acesso em: 14 set. 2016.

BOUCHARD, J.; ACHARYA, A.; CERDA, J.; MACARIELLO, E. R.; MADARASU, R. C.; TOLWANI, A. J.; LIANG, X.; FU, P.; LUI, Z. H.; MEHTA, R. L. A prospective International multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 10, n. 8, p. 1324-1331, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195505>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BOUCHARD, J.; SOROKO, S. B.; CHERTOW, G. M.; HIMMELFARB, J.; LKIZLER, T. A.; PAGANINI, E. P.; MEHTA, R. L. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International*, v. 76, n. 4, p. 422-427, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436332>>. Acesso em: 14 set. 2016.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 dez. 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2016.

BRILLI RJ, SPEVETZ A, BRANSON RD, CAMPBELL GM, COHEN H, DASTA JF, HARVEY MA, KELLEY MA, KELLY KM, RUDIS MI, ST ANDRE AC, STONE JR, TERES D, WELED BJ; AMERICAN COLLEGE OF CRITICAL CARE MEDICINE TASK FORCE ON MODELS OF CRITICAL CARE DELIVERY. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. Crit Care Med. v. 29, n. 39, p. 2007-19, 2001. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11588472>.

BROWN, J. R.; REZAEE, M. E.; MARSHALL, E. J.; MATHENY, M. E. Hospital mortality in the United States following acute kidney injury. BioMed Research International, v. 2016, n. 2016, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376083>>. Acesso: 14 set. 2016.

BUCUVIC, E. M.; PONCE, D.; BALBI, A. L. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. Rev Assoc Med Bras, v. 57, n. 2, p. 158-163, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000200012>. Acesso em: 14 set. 2016.

CARMO, P. A. V.; AMARAL, C. F.; PAIVA, A. R. B.; RIBEIRO, C. C. O. S.; RAMALHO, G. T.; BASTOS, M. G.; PINHEIRO, H. S. Insuficiência renal aguda dialítica: experiência em um hospital universitário. J Bras Nefrol, v. 28, n. 1, p. 1-14, 2006. Disponível em: <<http://www.jbn.org.br/details/251/en-US/acute-renal-failure-requiring-dialytic-treatment--experience-of-a-school-based-hospital>>. Acesso em: 14 set. 2016.

CASE, J.; KHAN, S.; KHALID, R.; KHAN, A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Critical Care Research and Practice, v. 2013, n. 2013, p. 1-9, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573420>>. Acesso em: 15 set. 2016.

CERDÁ, J.; BAGGA, A.; KHER, V.; CHAKRAVARTHI, R. M. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. Nature Clinical Practice, v. 4, n. 3, p. 138-153, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212780>>. Acesso em: 14 set. 2016.

CERQUEIRA, D. P.; TAVARES, J. R.; MACHADO, R. C. Fatores preditivos da insuficiência renal e algoritmo de controle e tratamento. Rev Latino-Am Enfermagem, v. 22, n. 2, p. 211-217, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692014000200211&lng=pt&nrm=iso&tlang=en&ORIGINALLANG=en>. Acesso: 14 set. 2016.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, p.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987. Disponível em: <<http://webap.cmu.edu.tw/TchEportfolio/ckeditor/ckfinder/files/prognostic%20comorbidity%20in%20longitudinal%20studies.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2016.

CHEN, L. X.; KOYNER, J. L. Biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin*, v. 31, n. 4, p. 633-648, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410134>>. Acesso em: 14 set. 2016.

CHERTOW, G. M.; BURDICK, E.; HONOUR, M.; BONVENTRE, J. V.; BATES, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs, in hospital patients. *J Am Soc Nephrol*, v. 16, n. 11, p. 3365-3370, 2005. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177006>>. Acesso em: 14 set. 2016.

CHERTOW, G. M.; WINKELMAYER, W. C. Early to dialyze: healthy and wise?. *JAMA*, v. 315, n. 20, p. 2171-2172, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209075>>. Acesso em: 25 set. 2016.

CORREA-ROTTER, R.; NAICKER, S.; KATZ, I. J.; AGARWAL, S. K.; VALDES, R. H.; KASEJE, D.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; SHAHEEN, F.; SITHHI-AMORN, C. Demographic and epidemiologic transition in the developing world: role of albuminuria in the early diagnosis and prevention of renal and cardiovascular disease. *Kidney International*, v. 66, n. 92, p. 32-37, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485413>>. Acesso em: 14 set. 2016.

DAHER, E. F.; JUNIOR, G. B. S.; SANTOS, S. Q.; BEZERRA, C. C. R.; DINIZ, E. J. B.; LIMA, R. S. A.; BARBOSA, C. A.; GUIMARÃES, A. A. C.; MOTA, R. M. S.; ABREU, K. L. S. Differences in community , hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clinical Nephrology*, v. 78, n. 6, p. 449-455, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854160>>. Acesso em: 15 set. 2016.

DAHER, E. F.; ABREU, K. L. S.; JUNIOR, G. B. S. Insuficiência renal aguda associada à leptospirose. *J Bras Nefrol*, v. 32, n. 4, p. 408-415, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002010000400010&lng=en&nrm=iso&tlang=en>. Acesso em: 15 set. 2016.

DALFINO, L.; PUNTILHO, F.; ONDOK, J. M.; MOSCA, A.; MONNO, R.; COPPOLECCIA, S.; SPADA, M. L.; BRUNO, F.; BRIENZA, N. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 15, n. 61, p. 1-7, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354965>>. Acesso em: 15 set. 2015.

DEEPA, C.; MURALIDHAR, K. Renal replacement therapy in icu. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v. 28, n. 3, p. 386-397, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409957/>>. Acesso em: 15 set. 2016.

DESAI, A. A.; BARAS, J.; BERK, B. B.; NAKAJIMA, A.; GARBER, A. M.; OWENS, D.; CHERTOW, G. M. Management of acute kidney injury in the intensive care unit. *Arch Intern Med*, v. 168, n. 16, p. 1761-1767, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779463>>. Acesso em: 15 set. 2016.

DOI, K.; RABB, H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney International*, New

Jersey, v. 89, n. 3, p. 555-564, 2016. Disponível em: <[http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)00128-3/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)00128-3/pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2016.

EPHRAIM, R. K. D.; DARKWAH, K. O.; SAKYI, S. A.; EPHRAIM, M.; ANTOH, E. O.; ABODA, P. Assessment of the RIFLE criteria for the diagnosis of acute kidney injury; a retrospective study in South-Western Ghana. *BMC Nephrology*, v. 17, n. 99, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0318-3>>. Acesso em: 15 set. 2016.

ETHGEN, O.; SCHNEIDER, A. G.; BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 30, n. 1, p. 54-61, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326472>>. Acesso em: 15 set. 2016.

FAROOQI, S.; DICKHOUT, J. G. Major comorbid disease processes associated with increased incidence of acute kidney injury. *World Journal of Nephrology*, v. 5, n. 2, p. 139-146, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981437>>. Acesso em: 16 set. 2016.

FIGUEROA, I. N. M.; ALONSO, E. M.; RIVERO, I. C.; CUMS, C. V. Insuficiencia renal em ancianos atendidos em cuidados intensivos del Hospital Territorial Docente Julio M. Arístegui Villamil. Cárdenas. 2006-2011. *Rev Méd Electrón*, v. 34, n. 2, p. 131-141, 2012. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-1824201200020000>. Acesso em: 15 set. 2016.

FISCHLER, R.; MEERT, A. P.; SCULIER, J. P.; BERGHMANS, T. Continuous renal replacement therapy for acute renal failure in patients with cancer: a well-tolerated adjunct treatment. *Frontiers in Medicine*, v. 3, n. 33, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536658>>. Acesso em: 15 set. 2016.

GAFFNEY, A. M.; SLADEN, R. N. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol*, v. 28, n. 1, p. 50-59, 2015. Disponível em: <http://journals.lww.com/co-anesthesiology/abstract/2015/02000/acute_kidney_injury_in_cardiac_surgery.9.aspx>. Acesso em: 15 set. 2016.

GAIÃO, S. M.; GOMES, A. A.; PAIVA, J. A. O. C. Prognostics factors of mortality and renal recovery in critically ill patient with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 1, p. 70-77, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v28n1/en_0103-507X-rbti-28-01-0070.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2016.

GAUDRY, S.; HAJAGE, D.; SCHORTGEN, F.; MARTIN-LEFEVRE, L.; PONS, B.; BOULET, E.; BOYER, A.; CHEVREL, G.; LEROLLE, N.; CARPENTIER, D.; PROST, N.; LAUTRETTE, A.; BRETAGNOL, A.; MAYAUX, J.; NSEIR, S.; MEGARBANE, B.; THIRION, M.; FOREL, J. M.; MAIZEL, J.; YONIS, H.; MARKOWICZ, P.; THIERY, G.; TUBACH, F.; RICARD, J. D.; DREFUSS, D. Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, v. 2016, n. 375, p. 1-12, 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603017>>. Acesso em: 17 set. 2016.

GEORGE, J.; VARMA, S.; KUMAR, S.; THOMAS, J.; GOPI, S.; PISHARODY, R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Peritoneal Dialysis International*, v. 31, n. 4, p. 422-429. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357934>. Acesso em: 16 set. 2016.

GŁODOWSKI, S. D.; WAGENER, G. New insights into the mechanisms of acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal Clinical of Anesthesia*, Columbus, v. 27, n. 2, p. 175-180, 2015. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480306>. Acesso em: 10 jul. 2016.

GÖCZE, I.; BERGLER, T.; BOSSAUER, E.; ZEMAN, F.; THELEN, K.; GRAF, B. M.; BANAS, B.; SCHLITT, H. J.; GNANN, W.; BEIN, T. Die herausforderung akute nierenschädigung. *Med Klin Intensivmed Noffmed*, v. 111. n. 501, p. 1-6, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00063-015-0093-0>. Acesso: 16 set. 2016.

GODIN, M.; BOUCHARD, J.; MEHTA, R. L. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron Clin Pract*, v. 123, n. 3-4, p. 238-245, 2013. Disponível em:
<https://www.karger.com/Article/FullText/354713>. Acesso em: 16 set. 2016.

GOLDSTEIN SL. Automated/integrated real-time clinical decision support in acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. v. 21, n. 6, p. 485-89, 2015. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855037/>. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000250.

GOREN, O.; MATOT, I. Perioperative acute kidney injury. *British Journal of Anaesthesia*, v. 115, n. spl. 2, p. 3-14, 2015. Disponível em:
http://bja.oxfordjournals.org/content/115/suppl_2/ii3.full. Acesso em: 16 set. 2016.

GRANADO, R. C. D.; MEHTA, R. L. Fluid overload in the icu: evaluation and management. *BMC Nephrology*, v. 17, n. 109, p. 1-9, 2016. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27484681>. Acesso em: 17 set. 2016.

GUIMARÃES, Y.; ROCHA, M. S.; MOURA, C. A. G.; MOURA, C. G. G.; CRUZ, C. M. S. Lesão renal aguda em pacientes em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina para tratar insuficiência cardíaca descompensada. *Rev Soc Bras Clin Med*, v. 12, n. 4, p.1-7, 2014. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?I IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=730230&indexSearch=ID>. Acesso em: 16 set. 2016.

HARRIS, D. G.; McCRONE, M. P.; KOO, G.; WELTZ, A. S.; CHIU, W. C.; SCALEA, T. M.; DIAZ, J. J.; LISSAUER, M. E. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgery patients. *Journal of Critical Care*, v. 30, n. 1, p. 102-106. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171816>. Acesso em: 16 set. 2016.

HAVEMAN, J. W.; GANSEVOORT, R. T.; BONGAERTS, A. H. H.; NIJSTEN, M. W. N. Low incidence of nephropathy in surgical icu patients receiving

intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med*, v. 32, n. 8, p. 1199-1205, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741701>>. Acesso em: 16 set. 2016.

HERRERA-GUTIÉRREZ, M. E.; PÉREZ-SELLER, G.; SÁNCHEZ-IZQUIERDO-RIERA, J. A.; MAYNAR-MOLINER, J. Prevalence of acute kidney injury in intensive care units: the “Corte de prevalencia de disfunción renal y depuración en crítico” point-prevalence multicenter study. *Journal of Critical Care*, v. 28, n. 5, p. 687-694, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944113001445>>. Acesso em: 16 set. 2016.

HERRERA-MÉNDEZ, J.; SÁNCHEZ-VELÁZQUEZ, L. D.; GONZÁLEZ-CHÁVEZ, A.; RODRÍGUEZ-TERÁN, G. Incidence of the acute renal failure in the intensive care unit at the general hospital of Mexico: risk factors and associated morbidity and mortality. *Rev Med Hosp Gen Méx*, v. 78, n. 2, p. 62-66, 2015. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-incidence-acute-renal-failure-in-S0185106315000268>>. Acesso em: 16 set. 2016.

HILMI, A.; DAMIAN, D.; AL-KHAFAJI, A.; PLANINSIC, R.; BOUCEK, C.; SAKAI, T.; CHANG, C. C. H.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patients and graft outcomes. *British Journal of Anaesthesia*, v. 114, n. 6, p. 919-26, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673576>>. Acesso em: 16 set. 2016.

HJORTTRUP, P. B.; HAASE, N.; WETTERSLEV, M.; PERNER, A. Clinical review: predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care*, v. 17, n. 211, p. 1-11, 2013. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc11855?site=ccforum.biomedcentral.com>>. Acesso em: 17 set. 2016.

HOBSON, C.; OZRAZGAT-BASLANTI, T.; KUXHAUSEN, A.; THOTTAKKARA, P.; EFRON, P. A.; MOORE, F. A.; MOLDAWER, L. L.; SEGAL, M. S.; BIHORAC, A. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann Surg*, v. 261, n. 6, p. 1207-1214, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680259>>. Acesso em: 17 set. 2016.

HOCINE, A.; DEFRENCE, P.; LALMAND, J.; DELCOUR, C.; BISTON, P.; PIAGNERELLI, M. Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critical ill patients. *BMC Nephrology*, v. 17, n. 36, p. 1-9, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27021438>>. Acesso em: 18 set. 2016.

HORNE KL, SELBY NM. Recent developments in electronic alerts for acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. v. 21, n. 6, p. 479-84, 2015. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26539920>. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000245.

HOSTE, E. A. J.; BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, R.; CELY, C. M.; COLMAN, R.; CRUZ, D. N.; EDIPIDIS, K.; FORNI, L. G.; GOMERSALL, C. D.; GOVIL, D.; HONORÉ, P. M.; JOANNES-BOYAU, O.; JOANNIDIS, M.; KORHONEN, A. M.; LAVRENTIEVA, A.; METHA, R. L.; PALEVSKY, P.; ROESSLER, E.;

RONCO, C.; UCHINO, S.; VAZQUEZ, J. A.; VIDAL ANDRADE, E.; WEBB, S.; KELLUM, J. A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*, Paris, v. 41, n. 8, p. 1411-1423, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162677>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

HU, J.; CHEN, R.; LIU, S.; YU, X.; ZOU, J.; DING, X. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 30, n. 1, p. 82-89, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482484>>. Acesso em: 17 set. 2016.

ICHAÏ, C.; VINSONNEAU, C.; SOUWEINE, B.; ARMANDO, F.; CANET, E.; CLECH, C.; CONSTANTIN, J. M.; DARMON, M.; DURANTEAU, J.; GAILLOT, T.; GARNIER, A.; JACOB, L.; JOANNES-BOYAU, O.; JUILLARD, L.; JOURNOIS, D.; LAUTRETTE, A.; MULLER, L.; LEGRAND, M.; LEROLLE, N.; RIMMELÉ, T.; RONDEAU, E.; TAMION, F.; WALRAVE, Y.; VELLY, L. Acute kidney injury in the perioperative period and intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Annals of Intensive Care*, v. 6, n. 48, p. 1-20, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230984>>. Acesso em: 17 set. 2016.

JAMES, M. T.; TONELLI, M. Financial aspects of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Seminars in Dialysis*, v. 24, n. 2, p. 215-219, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21517991>>. Acesso em: 18 set. 2016.

JONES, S. L.; DEVONALD, M. A. J. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units – a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant*, v. 28, n. 5, p. 1186-1190, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476037>>. Acesso em: 17 set. 2016.

JORNARD, M.; DUCLOY-BOUTHORS, A. S.; BOYLE, E.; AUCOURT, M.; GASAN, G.; JOURDAIN, M.; MIGNAUX, V.; TILOUCHE, N.; FOURRIER, F. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Annals of Intensive Care*, v. 4, n. 36, p. 1-11, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273687/>>. Acesso em: 17 set. 2016.

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, v. 2, n. 1, p. 124-138, 2012. Disponível em: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2016.

KELLUM, J. A. Diagnostic criteria for acute kidney injury. *Crit Care Clin*, v.31, n. 4, p. 621-632, 2015. Disponível em: <[http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(15\)00043-3/abstract](http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(15)00043-3/abstract)>. Acesso em: 18 set. 2016.

KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; RONCO, C. Does this patient have acute kidney injury? An AKI checklist. *Intensive Care Medicine*, Paris, v. 42, n. 1, p. 96-99, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-015-4026-4>>. Acesso em: 10 jul. 2016.

KERR, M.; BEDFORD, M.; MATTHEWS, B.; DONOGHUE, D. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant*, v. 29, n. 7, p. 1362-1368, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753459>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KIM, M. H.; KOH, S. O.; KIM, E. J.; CHO, J. S.; NA, S. W. Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury assessed with Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease (RIFLE) criteria in critically ill patients of medical and surgical intensive care units: a retrospective study. *BMC Anesthesiology*, v. 15, n. 23, p. 1-8, 2015. Disponível em: <<http://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-015-0008-x>>. Acesso em: 17 set. 2016.

KIRWAN, C. J.; WRIGHT, K.; BANDA, P.; CHICK, A.; MTEKATEKA, M.; BANDA, E.; KAWALE, Z.; EVANS, R.; DOBBIE, H.; DREYER, G. A nurse-led intervention improves detection and management of aki Malawi. *Journal of Renal Care*, v. (?), n. (?), p. 1-9, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593393>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P.; ZIMMERMAN, J. E. Apache II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, Illinois, v. 13, n. 10, p. 818-829, 1985. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

KNAUS, W. A.; WAGNER, D. P.; DRAPER, E. A.; ZIMMERMAN, J. E.; BERGNER, M.; BASTOS, P. G.; SIRIO, C. A.; MURPHY, D. J.; LOTRING T.; DAMIANO, A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, v. 100, n. 6, p. 1619-36, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1959406>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

KOLHE, N. V.; MUIRHEAD, W.; WILKES, S. R.; FLUCK, R. J.; TAAL, M. W. The epidemiology of hospitalized acute kidney injury not requiring dialysis in England from 1998 to 2013: retrospective analysis of hospital episode statistics. *Int J Clin Pract*, v. 70, n. 4, p. 330-339, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799821>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KORULA, S.; BALAKRISHNAN, S.; SUNDAR, S.; PAUL, V.; BALAGOPAL, A. Acute kidney injury-incidence, prognostics factors, and outcome of patient in a intensive care unit in a tertiary center: a prospective observational study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 20, n. 6, p. 332-336, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390456>> Acesso em: 18 set. 2016.

KOZA, Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*, v. 8, n. 1, p. 58-62, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26804946>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KRAMER, C. K.; LEITÃO, C. B.; CANANI, L. H.; GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P. Contrast-induced nephropathy: prevention strategies. *Rev HCPA*, v. 28, n. 1, p. 33-36, 2008. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/3177/2189>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KRAMER, P.; WIGGER, W.; RIEGER, J.; MATTHAEI, D.; SCHELER, F. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-

hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wschr* v. 55, n. 22, p. 1121-1122, 1977. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/592681>>. Acesso em: 18 set. 2016.

KWIZERA, A.; TUMUKUNDE, J.; SSEMOGERERE, L.; AYEBALE, E.; AGABA, P.; YAKUBU, J.; LUBIKIRE, A.; NABUKENYA, M.; KALYESUBULA, R. Clinical characteristics and 30-day outcomes of intermitent hemodialysis for acute kidney injury in African intensive care unit. *BioMed Research International*, v. 2016, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042657>>. Acesso em: 18 set. 2016.

LAKHAL, K.; EHRMANN, S.; CHAARI, A.; LAISSY, J. P.; RÉGNIER, B.; WOLFF, M.; PAJOT, O. Acute kidney injury network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *Journal of Critical Care*, v. 26, n. 6, p. 593-599, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737245>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LAMEIRE, N. H.; BAGGA, A.; CRUZ, D.; MAESENEER, J. D.; ENDRE, Z.; KELLUM, J. A.; LIU, K. D.; MEHTA, R. L.; PANNU, N.; BIESEN, W. V.; VANHOLDER, R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*, v. 382, n. 9887, p. 170-179, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727171>>. Acesso: 18 set. 2016.

LAMEIRE, N.; VANHOLDER, R.; BIESEN, W. V.; BENOIT, D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Critical Care*, v. 20, n. 209, p. 1-12, 2016. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1382-6>>. Acesso em: 18 set. 2016.

LAPI, F.; AZOULAY, L.; YIN, H.; NESSIM, S. J.; SUISSA, S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, v. 346, p. 1-11, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299844>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LEGRAND, M.; DUPUIS, C.; SIMON, C.; GAYAT, E.; MATEO, J.; LUKASZEWCZ, A. C.; PAYEN, D. association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Critical Care*, v. 17, n. 6, p. 1-8, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289206>>. Acesso em: 18 set. 2016.

LEGRAND, M.; DARMON, M.; JOANNIDIS, M.; PAYEN, D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med*, v. 39, n. 1, p. 101-108, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001448>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LEHNER, G. F.; FORNI, L. G.; JOANNIDIS, M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night?. *Nephron*, v. 133, n. 4, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505252>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LEROLLE, N.; NOCHY, D.; GUÉROT, E.; BRUNEVAL, P.; FAGON, J. Y.; DIEHL, J. L.; HILL, G. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*, v. 36, n. 3, p.

471-478, 2010. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924395>. Acesso em: 19 set. 2016.

LEVI, T. M.; MAGALHÃES, J. G.; CARVALHO, M. S.; CUNHA, A. L. B.; DANTAS, J. G. A. O.; CRUZ, M. G.; GUIMARÃES, Y. L. M.; CRUZ, C. M. S. Comparision of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 25, n. 4, p. 290-296, 2013. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000400290. Acesso em: 20 set. 2016.

LEWINGTON, A. J. P.; CERDÁ, J.; MEHTA, R. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney International*, v. 84, n. 3, p. 457-467, 2013. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636171>. Acesso em: 19 set. 2016.

LI, P. K. T.; BURDMANN, E. A.; MEHTA, R. L. Acute kidney injury: a global alert. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 1, p. 1-5, 2013. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302721>. Acesso em: 19 set. 2016.

LIAÑO, F.; GARCÍA-MARTÍN, F.; GALLEGOS, A.; ORTE, L.; TERUEL, J. L.; MARCÉN, R.; MATESANZ, R.; ORTUÑO, J. Easy and early prognosis in acute tubular-necrosis – a forward analysis of 228 cases. *Nephron*, v. 51, n. 3, p. 307-313, 1989.

LINS, R. L.; ELSEVIERS, M.; DAELEMANS, R.; ZACHÉE, P.; GHEUENS, E.; LENST, S.; DE BROE, M. E. Prognostic value of a new scoring of hospital mortality in acute renal failure. *Clinical Nephrology*, v. 53, n. 1, p. 10-17, 2000.

LOMBARDI, R.; YU, L.; YOUNES-IBRAHIM, M.; SCHOR, N.; BURDMANN, E. A. Epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *Semin Nephrol*, v. 28, n. 4, p. 320-329, 2008. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620955>. Acesso em: 19 set. 2016.

LOMBARDI, R.; ROSA-DIEZ, G.; FERREIRO, A.; GRELONI, G.; YU, L.; YOUNES-IBRAHIM, M.; BURDMANN, E. A. Acute Kidney injury in Latin America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol Dial Transplantation*, v. 29, n. 7, p. 1-8, 2014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24744281>. Acesso em: 19 set. 2016.

LOPES, J. A.; JORGE, S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*, v. 6, n. 1, p. 8-14, 2013. Disponível em: <http://ckj.oxfordjournals.org/content/6/1/8.full>. Acesso em: 19 set. 2016.

LUFT, J.; BOES, A. A.; LAZZARI, D. D.; NASCIMENTO, E. R. P.; BUSANA, J. A.; CANEVER, B. P. Lesão renal aguda em unidade de tratamento intensivo: características clínicas e desfechos. *Cogitare Enferm*, v. 21, n. 2, p. 01-09, 2016. Disponível em:
<http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43822/28013>. DOI:
<http://dx.doi.org/10.5380/ce.v21i2.43822>. Acesso em: 19 set. 2016.

MACEDO, E.; MALHOTRA, R.; BOUCHARD, J.; WYNN, S. K.; MEHTA, R. L. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney International*, v. 80, n. 7, p. 760-767, 2011. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716258>. Acesso em: 19 set. 2016.

MACEDO, E.; BOUCHARD, J.; SOROKO, S. H.; CHERTOW, G. M.; HIMMELFARB, J.; LKIZLER, T. A.; PAGANINI, E. P.; MEHTA, R. L. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care*, v. 14, n. 82, p. 1-7, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2911707/>>. Acesso em: 19 set. 2016.

MALACARNE, P.; BERGAMASCO, S.; DONADIO, C. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemotherapy*, v. 52, n. 4, p. 178-184, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16691027>>. Acesso em: 20 set. 2016.

MARTINUZZI, A.; FERRARESI, E.; ORSATTI, M.; PALAORO, A.; ALCÁNTARA, S.; CORBALL, A.; LEO, M. E. D.; FELLER, C. Sepsis e injuria renal aguda em uma unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, v. 24, n. 1, p. 57-65, 2014. Disponível em: <http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_24_2_Suplemento_1/Sepsis_AKI_Vol_24_2_Supl_1.pdf>. Acesso em: 19 set. 2016.

MASEWU, A.; MAKULO, J. R.; LEPIRA, F.; AMISI, E. B.; SUMAILI, E. K.; BUKABAU, J.; MOKOLI, V.; LONGO, A.; NLANDU, Y.; ENGOLE, Y.; LLUNGA, C.; MOSOLO, A.; NGALALA, A.; KAZADI, J.; MVUALA, R.; ATHOMBO, J.; ALIOCHA, N.; AKILIMALI, P. Z.; KILEMBE, A.; NSEKA, N.; JADOUL, M. Acute kidney injury is a powerful independente predictor of mortality in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study from Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *BMC Nephrology*, v. 17, n. 118, p. 1-7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557748>>. Acesso em: 20 set. 2016.

MATOS, G. F. J.; VICTORINO, J. A. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 16, n. 2, p. 102-104, 2004. Disponível em: <http://www.amib.com.br/RBTI/download/artigo_2010622183955.pdf>. Acesso em: 19 set. 2016.

MCCAFFREY, J.; DHAKAL, A. K.; MILFORD, D. V.; WEBB, N. J. A.; LENNON, R. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury. *Arch Dis Child*, v. 2016, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<http://adc.bmjjournals.org/content/early/2016/08/05/archdischild-2015-309381.abstract>>. Acesso em: 19 set. 2016.

MEDVE, L.; ANTEK, C.; PALOCZI, B.; KOCSI, S.; GARTNER, B.; MARJANEK, Z.; BENCSIK, G.; KANIZSAI, P.; GONDOS, T. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrology*, v. 12, n. 43, p. 1-7, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910914>>. Acesso em: 20 set. 2016.

MEHTA, R. L. Renal replacement therapy in the critically ill – does timing matter?. *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 2, p. 1-2, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181293>>. Acesso em: 25 set. 2016.

MEHTA, R. L.; BURDMANN, E. A.; CERDÁ, J.; FEEHALLY, J.; FINKELSTEIN, F.; GARCÍA-GARCÍA, G.; GODIN, M.; JHA, V.; LAMEIRE, N.

H.; LEVIN, N. W.; LEWINGTON, A.; LOMBARDI, R.; MACEDO, E.; ROCCO, M.; ARONOFF-SPENCER, E.; TONELLI, M.; ZHANG, J.; REMUZZI, G. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, New York, v. 387, n. 10032, p. 2017-2025, 2016. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30240-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30240-9.pdf)>. Acesso em: 02 abr. 2016.

METHA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S.; MOLITORIS, B. A.; RONCO, C.; WARNOCK, D. G.; LEVIN, A.; ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK. Acute Kidney injury network: report of a initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, v. 11, n. 31, p. 1-8, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17331245>>. Acesso em: 10 ago. 2016.

MEHTA, R. L.; PASCUAL, M. T.; GRUTA, C. G.; ZHUANG, S.; CHERTOW, G. M. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 13, n. 5, p. 1350-1357, 2002. Disponível em: <<http://jasn.asnjournals.org/content/13/5/1350.full.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2016.

MEHTA, R. L.; PASCUAL, M. T.; SOROKO, S.; SAVAGE, B. R.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A.; PAGANINI, E. P.; CHERTOW, G. M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney International*, v. 66, n. 4, p. 1613-1631, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458458>>. Acesso em: 20 set. 2016.

MINEJIMA, E.; CHOI, J.; BERNINGER, P.; LOU, M.; TSE, E.; WONG-BERNINGER, A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injuri to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 55, n. 7, p. 3278-3283, 2011. Disponível em: <<http://aac.asm.org/content/55/7/3278.abstract>>. Acesso em: 20 set. 2016.

MIRALLES, F. M.; AYALA, R. A.; GIMÉNEZ, E.; OKINAKA, S. Terapia de reemplazo renal en pacientes de terapia intensiva en el hospital central de instituto de previsión social. *Nefrología Argentina*, v. 13, n. 2, p. 51-59, 2015. Disponível em: <http://nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2015/volumen13_2/4.pdf>. Acesso em: 21 set. 2016.

MOHAMED, F.; ENDRE, Z. H.; BUCKLEY, N. A. Role of biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury in deliberate poisoning and envenomation in less developed countries. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 80, n. 1, p. 3-19, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12601/abstract>>. doi: 10.1111/bcp.12601. Acesso em: 21 set. 2016.

MORENO, R. P.; METNITZ, P. G. H.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B.; CAMPOS, R. A.; IAPICHINO, G.; EDBROOKE, D.; CAPUZZO, M.; LE GALL, J-R.; SAPS 3 – from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at uci admission. *Intensive Care Medicine*, Paris, v. 31, n. 10, p. 1345-1355, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315315/pdf/134_2005_Article_2763.pdf>. Acesso em: 28 maio 2016.

NAICKER, S.; ABOUD, O.; GHARBI, M. B. Epidemiology of acute kidney injury in Africa. *Seminars in Nephrology*, v. 28, n. 4, p. 348-353, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620957>>. Acesso em: 20 set. 2016.

NASCIMENTO, R. A. M.; ASSUNÇÃO, M. S. C.; JUNIOR, J. M. S.; AMENDOLA, C. P.; CARVALHO, T. M.; LIMA, E. Q.; LOBO, S. M. A. Nurses' knowledge to identify early acute kidney injury. *Rev Esc Enferm USP*, v. 50, n. 3, p. 399-404, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000300399>. Acesso em: 20 set. 2016.

NEGI, S.; KOREEDA, D.; KOBAYASHI, S.; IWASHITA, Y.; SHIGEMATU, T. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Renal replacement therapy*, v. 2, n. 31, p. 1-7, 2016. Disponível em: <<https://rrtjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41100-016-0043-1>>. Acesso: 21 set. 2016.

NISULA, S.; KAUKONEN, K. M.; VAARA, S. T.; KORHONEN, A. M.; POUKKANEN, M.; KARLSSON, S.; HAAPIO, M.; INKINEN, O.; PARVIAINEN, I.; SUOJARANTA-YLINEN, R.; LAURILA, J. J.; TENHUNEN, J.; REINIKAINEN, M.; ALA-KOKKO, T.; RUOKONEN, E.; KUITUNEN, A.; PETTILÄ, V. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*, v. 39, n. 3, p. 420-428, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2796-5>>. Acesso em: 21 set. 2016.

O'CONNOR, M. E.; KIRWAN, C. J.; PEARSE, R. M.; PROWLE, J. R. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med*, v. 42, n. 4, p. 521-530, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602784>>. Acesso em: 21 set. 2016.

ODUTAYO, A.; ADHIKARI, N. K. J.; BARTON, J.; BURNS, K. E. A.; FRIEDRICH, J. O.; KLEIN, D.; PALINSKY, S.; LITWIN, S.; MERET, A.; MOINEDDIN, R.; RICHARDSON, B.; RICHARDSON, R.; ZALTZMAN, A.; HLADUNEWICH, M.; WALD, R. Epidemiology of acute kidney injury in Canadian critical care: a prospective cohort study. *Can J Anesth*, v. 59, n. 10, p. 934-942, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843289>>. Acesso em: 21 set. 2016.

OSTERMANN, M.; CHANG, R. W. S. Challenges of defining acute kidney injury. *Q J Med*, v. 104, n. 3, p. 237-243, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934982>>. Acesso em: 21 set. 2016.

OMRAN, A. R. The epidemiology transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly*, v. 83, n. 4, p. 731-757, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690264/>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PALAZZUOLI, A.; RUOCCHI, G.; PELLEGRINI, M.; GORI, C. D.; CASTILLO, G. D.; FRANCI, B.; NUTI, R.; RONCO, C. Comparasion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus b-type natriuretic peptide and cystatin c to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*, v. 116, n. 1, p. 104-111, 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943992>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PALEVSKY, P. M. Renal replacement therapy in aki. *Adv Chronic Kidney Dis*, v. 20, n. 1, p. 76-84, 2013. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3531877/>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PALOMBA, H.; CAMPOS, P. P. Z. A.; CORRÊA, T. D.; CARVALHO, F. B.; WESTPHAL, G.; GUSMÃO, D.; LISBOA, T.; GRION, C. M. C.; ASSUNÇÃO, M. S. C. Defining and treating acute kidney injury patients in Brazilian intensive care units: results from a cross-sectional Nationwide survey. *Journal of Critical Care*, v. 34, n. (?), p. 33-37, 2016. Disponível em:
<[http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441\(16\)30018-1/abstract](http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441(16)30018-1/abstract)>. Acesso em: 21 set. 2016.

PAYEN, D.; LUKASZEWCZ, A. C.; LEGRAND, M.; GAYAT, E.; FAIVRE, V.; MEGARBANE, B.; AZOULAY, E.; FIEUX, F.; CHARRON, D.; LOISEAU, P.; BUSSON, M. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *Plos One*, v. 7, n. 6, p. 1-10, 2012. Disponível em:
<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035838>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PERAZELLA, M. A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International*, v. 81, n. 12, p. 1172-1178, 2012. Disponível em:
<[http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)55237-X/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55237-X/pdf)>. Acesso em: 21 set. 2016.

PERAZELLA, M. A. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 4, n. 7, p. 1275-1283, 2009. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520747>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PEREIRA, R. A.; ALVEZ-SOUZA, R. A.; VALE, J. S. O processo de transição epidemiológica no Brasil: uma revisão de literatura. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 6, n. 1, p. 99-108, 2015. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/322>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PERES, L. A. B.; ADAME, A. P.; VENAZZI, A.; D'ÁVILA, L. Injúria renal aguda dialítica em unidade de terapia intensiva. *Revista do Médico Residente*, Curitiba, v. 13, n. 2, p. 108-113, 2011. Disponível em:
<<http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/7/4>>. Acesso em: 28 maio 2016.

PERES, L. A. B.; BREDT, L. C.; CIPRIANI, R. F. F. Acute kidney injury after partial hepatectomy. *World Journal of Hepatology*, v. 8, n. 21, n. 891-901, 2016. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958699/pdf/WJH-8-891.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PERES, L. A. B.; DUARTE, P. A. D.; VENAZZI, A.; BRITO, A. A.; NASCIMENTO, G. H. N.; MATSUO, T. Predictors of acute kidney injury and mortality in intensive care unit. *Rev Bras Clin Med*, v. 10, n. 2, p. 106-111, 2012. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n2/a2788.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PERES, L. A. B.; JÚNIOR, A. D. C.; SCHÄFER, A. J.; SILVA, A. L.; GASPAR, A. D.; SCARPARI, D. F.; ALVES, J. B. F.; NETO, R. G.; OLIVEIRA, T. F. T. Biomarkers of acute kidney injury. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002013000300010>. Acesso em: 22 set. 2016.

PERES, L. A. B.; WANDEUR, V.; MATSUO, T. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma unidade de terapia intensiva. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 38-46, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/0101-2800-jbn-37-01-0038.pdf>>. Acesso em: 28 maio 2016.

PERICO, N.; REMUZZI, G. Acute kidney injury in poor countries should no longer be a death sentence: the ISN '0by25' project. *Annals of nutrition & metabolism*, v. 66, n. (supl.3), p. 42-44, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088047>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PICCINNI, P.; CRUZ, D. N.; GRAMATICOPOLI, S.; GARZOTTO, F.; DAL SANTO, M.; ANELONI, G.; ROCCO, M.; ALESSANDRI, E.; GIUNTA, F.; MICHETTI, V.; IANNUZZI, M.; ANELLO, C. B.; BRIENZA, N.; CARLINI, M.; PELAIA, P.; GABBANELLI, V.; RONCO, C. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the icu: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiologica*, v. 77, n. 1, p. 1072-1083, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597441>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PINTO, P. S.; CARMINATTI, M.; LACET, T.; RODRIGUES, D. F.; NOGUEIRA, L. O.; BASTOS, M. G.; FERNANDES, N. Nephrotoxic acute renal failure: prevalence, clinical course and outcome. *J Bras Nefrol*, v. 31, n. 3, p. 183-189, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0101-28002009000300003&script=sci_abstract>. Acesso em: 21 set. 2016.

PODOLL, A. S.; KOZAR, R.; HOLCOMB, J. B.; FINKEL, K. W. Incidence and outcome of early acute kidney injury in critically-ill trauma patients. *Plos One*, v. 8, n. 10, p. 1-5, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146987>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PONCE, D.; ZORZENON, C. P. F.; SANTOS, N. Y.; TEIXEIRA, U. A.; BALBI, A. L. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 323, n. 3, p. 321-326, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbt/v23n3/v23n3a10.pdf>>. Acesso em: 28 maio 2016.

PONCE, D.; BALBI, A. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, v. 9, p. 193-200, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578995>>. Acesso em: 21 set. 2016.

PORTER CJ, JUURLINK I, BISSET LH, BAVAKUNJI R, MEHTA RL, DEVONALD MA. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant*. v. 29, n. 10, p. 1888-93, 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu082>. DOI: 10.1093/ndt/gfu082.
PROWLE, J. R.; KIRWAN, C. J.; BELLOMO, R. Fluid management for the

prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, Londres, v. 10, n. 1, p. 37-47, 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrneph/journal/v10/n1/full/nrneph.2013.232.html>>. Acesso em: 26 jul. 2016.

PSCHOWSKI, R.; BRIEGEL, S.; HAEHLING, S. V.; DOEHNER, W.; BENDER, T. O.; PAPE, U. F.; HASPER, D.; JÖRRES, A.; SCHEFOLD, J. C. Effects of dialysis modality on blood loss, bleeding complications and transfusion requirements in critically ill patients with dialysis-dependent acute renal failure. *Anaesth Intensive Care*, v. 43, n. 6, p. 764-771, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603802>>. Acesso em: 22 set. 2016.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. 2013. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

RAIMANN, J. G.; CALICE-SILVA, V.; THIJSSEN, S.; NERBASS, F. B.; VIEIRA, M. A.; DABEL, P.; EVANS, R.; CALLEGARI, J.; CARTER, M.; LEVIN, N. W.; WINCHESTER, J. F.; KOTANKO, P.; PEKOITS-FILHO, R. Saliva urea nitrogen continuously reflects blood urea nitrogen after acute kidney injury diagnosis and management: longitudinal observational data from a collaborative, international, prospective, multicenter study. *Blood Purification*, v. 42, n. 1, p. 64-72, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27101378>>. Acesso em: 22 set. 2016.

RASPSANG, A. G.; SHYAM, D. C. Scoring systems in the intensive care unit: a compendium. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 18, n. 4, p. 220-228, 2014. Disponível em: <<http://www.ijccm.org/article.asp?issn=0972-5229;year=2014;volume=18;issue=4;spage=220;epage=228;aulast=Rapsang>>. Acesso em: 22 set. 2016.

REWA, O.; BAGSHAW, S. M. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics. *Nature Reviews Nephrology*, Londres, v., n. 4, p. p. 193-207, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445744>>. Acesso em: 28 jul. 2016.

RICCI, Z.; ROMAGNOLI, S.; RONCO, C. Renal replacement therapy. *F1000 Research*, v. 5, n. 103, p. 1-13, 2016. Disponível em: <http://f1000researchdata.s3.amazonaws.com/manuscripts/7468/f22db6ec-deeb-49e9-97f4-3beac5a1ffbf_6935_-_zaccaria_ricci.pdf>. Acesso em: 22 set. 2016.

RICCI, Z.; RONCO, C.; D'AMICO, G.; FELICE, R. D.; ROSSI, S.; BOLGAN, I.; BONELLO, M.; ZAMPERETTI, N.; PETRAS, D.; SALVATORI, G.; DAN, M.; PICCINNI, P. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international study. *Nephrol Dial Transplant*, v. 21, n. 3, p. 690-696, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326743>>. Acesso em: 22 set. 2016.

RIVOSECCHI, R. M.; KELLUM, J. A.; DASTA, J. F.; ARMAHIZER, M. J.; BOLESTA, S.; BUCKLEY, M. S.; DZIERBA, A. L.; FRAZEE, E. N.; JOHNSON, H. J.; KIM, C.; MURUGAN, R.; SMITHBURGER, P. L.; WONG, A.; GILL, S. L. K. Drug class combination-associated acute kidney injury: a review of the literature. *Annals of Pharmacotherapy*, 7 jul. 2016. Disponível em: <<http://aop.sagepub.com/content/early/2016/07/06/1060028016657839.abstract>>. Acesso em: 27 jul. 2016.

RIZO-TOPETE, L. M.; ARELLANO-TORRES, M.; HERNÁNDEZ-PORTALES, J.; TREVIÑO-FRUTOS, R.; MONREAL-PUENTE, R. Terapia renal en pacientes con fracaso renal agudo en unidad de cuidados intensivos, terapia de reemplazo renal continua, intermitente prolongada e intermitente: estudio de supervivencia. *Diálisis y Transplante*, v. 36, n. 1, p. 8-14, 2015. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5059141>>. Acesso em: 22 set. 2016.

RIZO-TOPETE L, RONCO C. Critical Care Nephrology: A Multidisciplinary Approach. *Blood Purif.* v. 43, p. 1-3, p. 53-6, 2017. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/453018>. DOI: 10.1159/000453018.

RODRÍGUEZ, M. M.; MACHADO, V. R. N.; CEDEÑO, J. L. V. Caracterización clínico-analítica de pacientes con lesión renal aguda en una unidad de cuidados intensivos de adulto, Cienfuegos, 2014. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, v. 15, n. 3, p. 55-69, 2016. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2016/cie163h.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2016.

ROMANO, T. G.; GUIMARÃES, P. F.; TIERNO, M. M. Acute renal injury in polytrauma patients. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 1, p. 48-56, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598752>>. Acesso em: 22 set. 2016.

RONCO, C.; RICCI, Z.; BACKER, D. D.; KELLUM, J. A.; TACCONI, F. S.; JOANNIDIS, M.; PICKKERS, P.; CANTALUPPI, V.; TURANI, F.; SAUDAN, P.; BELLOMO, R.; JOANNES-BOYAU, O.; ANTONELLI, M.; PAYEN, D.; PROWLE J. R.; VINCENT, J. L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care*, v. 19, n. 146, p. 1-11, 2015. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0850-8>>. Acesso em: 22 set. 2016.

ROSNER, M. H.; OKUSA, M. D. Drug-associated acute kidney injury in the intensive care unit. *Renal injury from drugs and chemicals*, v. 27, p. 29-42, 2008. Disponível em: <http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-84843-3_2>. Acesso em: 22 set. 2016.

ROSSAINT, J.; ZARBOCK, A. Acute kidney injury: definition, diagnosis, and epidemiology. *Minerva Urológica e Nefrológica*, Torino, v. 68, n. 1, p. 49-57, 2016. Disponível em: <<http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urologica-nefrologica/article.php?cod=R19Y2016N01A0049>>. Acesso em: 26 jul. 2016.

SALGADO, G.; LANDA, M.; MASEVICIUS, D.; GIANASSI, S.; SAN-ROMÁN, J. E.; SILVA, L.; GIMENEZ, M.; TEJERINA, O.; DÍAZ-CISNEROS, P.; CICCIOLI, F.; PICO, J. L. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. *Med Intensiva*, v. 38, n. 5, p. 271-277, 2014. Disponível em: <<http://www.medintensiva.org/es/insuficiencia-renal-aguda-segun-rifle/articulo/S0210569113001083/>>. Acesso em: 22 set. 2016.

SAMIMAGHAM, H. R.; KHEIRKHAH, S.; HAGHIGHI, A.; NAJMI, Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, v. 22, n. 3, p. 464-470, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566301>>. Acesso em: 22 set. 2016.

SANTOS, E. S.; MARINHO, C. M. S. Principais causas de insuficiência renal

aguda em unidades de terapia intensiva: intervenções de enfermagem. Revista de Enfermagem Referência, Coimbra, v. 3, n. 9, p. 181-189, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/ref/vserIIIn9/serIIIn9a19.pdf>>. Acesso em: 28 maio 2016.

SANTOS, J. C. O.; MENDONÇA, M. A. O. Factors predisposing for acute kidney injury in patient in critical condition: integrative review. Rev Soc Bras Clin Med, v. 13, n. 1, p. 69-74, 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2015/v13n1/a4780.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SANTOS, N. Y.; ZORZENON, C. P. F.; ARAÚJO, M. F.; BALBI, A. L.; PONCE, D. Observational prospective study on the incidence of acute renal failure in the intensive care unit of a university-affiliated hospital. J Bras Nefrol, v. 31, n. 3, p. 206-211, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002009000300006>. Acesso em: 22 set. 2016.

SCHREZENMEIER, E. V.; BARASCH, J.; BUDDE, K.; WESTHOFF, T.; SCHMIDT-OTT, K. M. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. Acta physiologica, v. 2016, p. 1-19, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474473>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SELBY, N. M.; FLUCK, R. J.; KOLHE, N. V.; TAAL, M. W. International criteria for acute kidney injury: advances and remaining challenges. Plos One, v. 13, n. 9, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002122>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SELISTRE, L. S.; SOUZA, V. C.; DUBOURG, L.; WAGNER, M. B.; FILHO, J. R. H.; SAITOVIDCH, D. Nefropatia induzida por contraste após tomografia computadorizada. J Bras Nefrol, v. 37, n. 1, p. 27-31, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002015000100027&script=sci_arttext&tlang=pt>. Acesso em: 23 set. 2016.

SHAHRBAF, F. G.; ASSADI, F. Drug-induced renal disorders. Journal of Renal Injury Prevention, v. 4, n. 3, p. 57-60, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594214/>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SHEERIN, N. J.; NEWTON, P. J.; MACDONALD, P. S.; LEUNG, D. Y. C.; SIBBRITT, D.; SPICER, S. T.; JOHNSON, K.; KRUM, H.; DAVIDSON, P. M. Worsening renal function in heart failure: the need for a consensus definition. International Journal of Cardiology, v. 174, n. 3, p. 1-8, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801076>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SIGURDSSON, M. I.; VESTEINSDOTTIR, I. O.; SIGVALDASON, K.; HELGADOTTIR, S.; INDRIDASON, O. S. SIGURDSSON, C. H. Acute kidney injury in intensive care units according to RIFLE classification: a population-based study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v. 56, n. 10, p. 1291-1297, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999042>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SILVA, G. L. D. F.; THOMÉ, E. G. R. Complicações do procedimento hemodialítico em pacientes com insuficiência renal aguda: intervenções de

enfermagem. Rev Gaúcha Enferm, v. 30, n. 1, p. 33-39, 2009. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/3844>>. Acesso em: 23 set. 2016.

SILVESTER, W.; BELLOMO, R.; COLE, L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. Critical Care Medicine, v. 29, n. 10, p. 1910-1915, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588450>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SIN. Sociedade Internacional de Nefrologia. The “0by25” Project. SIN; 2013. Disponível em: <<http://www.0by25.org/>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SINGH, C. S.; PATRA, A. K.; PATEL, M. B.; RAMESH, G. S.; SHARMA, V. K.; RAVISHANKAR, G. V.; BASSANNAR, D. Acute renal failure in the icu setting: a prospective observational study. Medical Journal Armed Forces India, v. 72, n. 3, p. 236-241, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546962>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SLOCUM, J. L.; HEUNG, M.; PENNATHUR, S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. Transl Res, v. 159, n. 4, p. 277-289, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424431>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SOLIMAN, I. W.; FRENCKEN, J. F.; PEELEN, L. M.; SLOOTER, A. J. C.; CREMER, O. L.; DELBEN, J. J. V.; DIJK, D. V.; LANGE, D. W. The predictive value of early acute kidney injury for long-term survival and quality of life of critically ill patients. Critical Care, v. 20, n. 242, p. 1-10, 2016. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1416-0>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SRISAWAT, N.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. Current Opinion in Critical Care, v. 17, n. 6, p. 548-555, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027404>>. Acesso em: 24 set. 2016.

SUSANTITAPHONG, P.; CRUZ, D. N.; CERDÁ, J.; ABULFARAJ, M.; ALGAHTANI, F.; KOULOURIDIS, I.; JABER, B. L. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Washington, v. 8, n. 9, p. 1482-1393, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805065/>>. Acesso em: 10 jul. 2016.

TALAAT, A.; ELSHAHAWY, E.; HAMMADY, A. M.; EL-ASSAL, M.; ABDULLAH, S. Epidemiology, clinical characteristics and outcome of acute kidney injury in intensive care units in Egyptian patients. Life Science Journal, v. 11, n. 7, p. 220-224, 2014. Disponível em: <http://www.lifesciencesite.com/lwj/life1107/027_23390life110714_220_224.pdf>. Acesso em: 24 set. 2016.

TEIXEIRA, C.; GARZOTTO, F.; PICCINNI, P.; BRIENZA, N.; LANNUZI, M.; GRAMATICOPOLI, S.; FORFORI, F.; PELAIA, P.; ROCCO, M.; RONCO, C.; ANELLO, C. B.; BOVE, T.; CARLINI, M.; MICHETTI, V.; CRUZ, D. N. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. Critical Care, v. 17, n. 14, p. 1-11, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347825>>. Acesso em: 24 set. 2016.

THOMAS, M. E.; BLAINE, C.; DAWNAY, A.; DEVONALD, M. A.; FTOUH, S.; LAING, C.; LATCHEM, S.; LEWINGTON, A.; MILFORD, D. V.; OSTERMANN, M. I. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*, New Jersey, v. 87, n. 1, p. 62-73, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815300351>>. Acesso em: 28 jul. 2016.

THONGPRAYOON, C.; CHEUNGPASITPORN, W.; SRIVALI, N.; UNGPRASERT, P.; KITTANAMONGKOLCHAI, W.; KASHANI, K. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol*, v. 29, n. 2, p. 221-227, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012379>>. Acesso em: 24 set. 2016.

TRIMARCHI, H.; NOZIERES, C.; GIRARD, V. C.; LOMBI, F.; SMITH, C.; YOUNG, P.; POMERANZ, V.; FORRESTER, M. Injuria renal aguda en la sepsis grave. *Medicina (Buenos Aires)*, v. 69, n. 3, p. 321-326, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000400006>. Acesso em: 24 set. 2016.

UCHINO, S.; KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; DOIG, G. S.; MORIMATSU, H.; MORGERA, S.; SCHETZ, M.; TAN, I.; BOUMAN, C.; MACEDO, E.; GIBNEY, N.; TOLWANI, A.; RONCO, C. Acute renal failure in critically ill patients. *JAMA*, v. 294, n. 7, p. 813-818, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106006>>. Acesso em: 24 set. 2016.

UCHINO, S.; BELLOMO, R.; MORIMATSU, H.; MORGERA, S.; SCHETZ, M.; TAN, I.; BOUMAN, C.; MACEDO, E.; GIBNEY, N.; TOLWANI, A.; STRAATEN, H. O. V.; RONCO, C.; KELLUM, J. A. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. *Intensive Care Med*, v. 33, n. 9, p. 1563-1570, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594074>>. Acesso em: 24 set. 2016.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS). Chapter 5: acute kidney injury. *USRDS*, v. 1, 2015. Disponível em: <https://www.usrds.org/2015/download/vol1_05_AKI_15.pdf>. Acesso em: 24 set. 2016.

UTSUMI, M.; UMEDA, Y.; SADAMORI, H.; NAGASAKA, T.; TAKAKI, A.; MATSUDA, H.; SHINOURA, S.; YOSHIDA, R.; NOBUOKA, D.; SATOH, D.; FUJI, T.; YAGI, T.; FUJIWARA, T. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transplant International*, v. 26, n. 8, p. 842-852, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855657>>. Acesso em: 24 set. 2016.

VAARA, S. T.; KORHONEN, A. M.; KAUKONEN, K. M.; NISULA, S.; INKINEN, O.; HOPPU, S.; LAURILA, J. J.; MILDH, L.; REINIKAINEN, M.; LUND, V.; PARVIAINEN, I.; PETTILÄ, V. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical Care*, v. 16, n. 5, p. 1-11, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075459>>. Acesso em: 24 set. 2016.

VANDENBERGHE, W.; CORTE, W. D.; HOSTE, E. A. J. Contrast-associated AKI in the critically ill: relevant or irrelevant?. *Current Opinion*, v. 20, n. 6, p.

596-605, 2014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314241>. Acesso em: 25 set. 2016.

VANDIJCK, D. M.; OHEYEN, S.; DECRUYENAERE, J. M.; ANNEMANS, L.; HOSTE, E. A. Acute kidney injury, length of stay, and costs in patients hospitalized in the intensive care unit. *International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, v. 62, n. (spl. 2), p. 341-345, 2007. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283996>. Acesso em: 25 set. 2016.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. Transição epidemiológica: a experiência brasileira. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 21, n. 4, p. 539-548, 2012. Disponível em:
http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000400003. Acesso em: 24 set. 2016.

VINCENT, J. L.; SAKR, Y.; SPRUNG, C. L.; RANIERI, V. M.; REINHART, K.; GERLACH, H.; MORENO, R.; CARLET, J.; GALL, J. R. L.; PAYEN, D. Sepsis in European intensive care: results of the soap study. *Crit Care Med*, v. 34, n. 2, p. 344-353, 2006. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>. Acesso em: 24 set. 2016.

VINCENT, J. L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; WILLATS, S.; DE MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C. K.; SUTER, P. M.; THIJS, L. G. The sofa (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, v. 22, n. 7, p. 707-710, 1996. Disponível em: <http://www.esicm.org/upload/esicmworking5-2.pdf>. Acesso em: 28 maio 2016.

WANG, N.; JIANG, L.; ZHU, B.; WEN, Y.; XI, X. M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Critical Care*, v. 19, n. 371, p. 1-11, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494153>. Acesso em: 24 set. 2016.

WIERSTRA, B. T.; KADRI, S.; ALOMAR, S.; BURBANO, X.; BARRISFORD, G. W.; KAO, R. L. C. The impact of “early” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systemic review and evidence synthesis. *Critical Care*, v. 20, n. 122, p. 1-13, 2016. Disponível em:
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1291-8>. Acesso em: 25 set. 2016.

WOLFSWINKEL, M. E. V.; KOOPMANS, L. C.; HESSELINK, D. A.; HOORN, E. J.; KOELEWIJN, R.; HELLEMOND, J. J. V.; GENDEREN, P. J. J. V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts the occurrence of malaria-induced acute kidney injury. *Malaria Journal*, v. 15, n. 464, p. 1-8, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612570>. Acesso em: 20 set. 2016.

XUE, W.; XIE, Y.; WANG, Q.; XU, W.; MOU, S.; NI, Z. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient. *Nephrology*, v. 19, n. 4, p. 186-194, 2014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165570>. Acesso em: 15 set. 2016.

ZAMPIERI, F. G.; RANZANI, O. T.; AZEVEDO, L. C. P.; MARTINS, I. D. S.;

KELLUM, J. A.; LIBÓRIO, A. B. Lactated ringer is associated with reduced mortality and less acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Critical Care Medicine*, v. 2016, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495820>>. Acesso em: 24 set. 2016.

ZARBOCK, A.; KELLUM, J. A.; SCHMIDT, C.; AKEN, H. V.; WEMPE, C.; PAVENSTÄDT, H.; BOANTA, A.; GERB, J.; MEERSCH, M. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *JAMA*, v. 315, n. 20, p. 1-10, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209269>>. Acesso em: 24 set. 2016.

ZATZ, R. Série Fisiopatologia Clínica – Fisiopatologia Renal. vol. 2. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.

ZHOU, J.; LIU, Y.; TANG, Y.; LIU, F.; ZHANG, L.; ZENG, X.; FENG, Y.; TAO, Y.; YANG, L.; FU, P. A comparision of RIFLE, AKIN, KDIGO and cys-c criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol nephrol*, v. 48, n. 1, p. 125-132, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560473>>. Acesso em: 19 set. 2016.

ZHOU, J.; LI, Y.; TANG, Y.; LIU, F.; YU, S.; ZHANG, L.; ZENG, X.; ZHAO, Y.; FU, P. Effect of acute kidney injuy on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology*, v. 20, n. 7, p. 458-491, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726708>>. Acesso em: 21 set. 2016.

ZIMMERMAN, J. E.; KRAMER, A. A.; McNAIR, D. S.; MALILA, F. -n-M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical Care Medicine*, v. 34, n. 5, p. 1297-1310, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540951>. Acesso em: 20 jun. 2016.

ZUK, A.; BONVENTRE, J. V. Acute Kidney Injury. *Annual Review of Medicine*, v. 67, p. 293-307, 2016. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-med-050214-013407>>. Acesso em: 21 set. 2016.

ARTIGO CIENTÍFICO**Acute kidney injury in critically ill Brazilian patients: a retrospective cohort analysis**

Artigo submetido à revista ***Intensive Care Medicine***.

Running title: Acute Kidney Injury in critically ill Brazilian patients

Reginaldo Passoni dos Santos¹, Ariana Rodrigues da Silva Carvalho^{1,2}, Luis Alberto Batista Peres^{1,3}.

¹Postgraduate Program in Biosciences and Health, Western Parana State University - Unioeste, Brazil.

²Department of Nursing, Western Parana State University - Unioeste, Brazil.

³Department of Nephrology, Western Parana State University - Unioeste, Brazil.

Correspondence:

Reginaldo Passoni Santos RN, MSc

Postgraduate Program in Biosciences and Health, Western Paraná State University - Unioeste

University Street 2069

Zip Code 85809-110 Cascavel-PR, Brazil

Phone/Fax: +55 45 3220 3132

E-mail: regi-pas@hotmail.com

Abstract

Purpose: Acute kidney injury (AKI) is a frequent and serious complication between critically ill patients that are in intensive care units (ICU) with short- and long-term consequences. We aimed to identify the incidence and risk factors for AKI in critically ill patients from a Brazilian ICU.

Methods: We performed a retrospective analysis of the records of patients admitted in the Brazilian single-centre adult ICU, between January 1, 2011 and December 31, 2016. The KDIGO criteria was used for AKI definition. Univariate and multivariate data analysis were carried out. In addition, the receiver operating characteristic curve method was applied.

Results: We included 1,500 patients. AKI incidence was 40.5% and AKI dialytic incidence was 13%. The AKI predictors at ICU admission included hypertension [odds ratio (OR) = 1.44, p 0.017], serum creatinine concentration [OR = 3.54; p < 0.001], serum albumin concentration [OR = 1.42, p 0.015], APACHE II score [OR = 2.10; p < 0.001] and SAPS 3 score [OR = 1.75; p < 0.001]. The overall mortality rate was 18.5%, in the AKI it was 39.1% and in AKI dialytic it was 62.0%.

Conclusions: The AKI incidence was high and the data was consonant with the literature. We identified the AKI predictors in a sample of critically ill Brazilian patients. The results of this study may contribute to the implementation of targeted care therapies, as well as to establish strategies that can promote patient safety.

Keywords: Acute kidney injury. Intensive care unit. Incidence. Risk factors.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a frequent and serious complication between critically ill patients that are in intensive care units (ICU) with short- and long-term consequences[1, 2], and the socioeconomic differences between countries reflect differences in the epidemiology of the event [3, 4, 5]. However, studies with comprehensive analyses about epidemiology and predictors of AKI occurrence in ICU are still limited, especially, those conducted in developing countries [6]. The studies performed in undeveloped countries contribute to the recognition of the AKI epidemiological panorama in these regions, as well as to establish guidelines and care targeted therapies [7]. Therefore, a study which aimed to identify the incidence and risk factors for AKI in critically ill patients from a Brazilian ICU was conducted.

Materials and methods

Design, setting and population of the study

A retrospective cohort analysis, performed in the adult ICU of a public and teaching hospital, located in the Southern region of Brazil. All patients, 18 years of age or older, as well as those with time of stay in the ICU equal or greater than 48 hours were included in this study. The following patients were excluded: AKI before ICU admission (ICU-ad); serum creatinine (sCr) at ICU-ad greater than 4.0 mg/dL; chronic kidney disease diagnosis; kidney transplant, and those patients with no located paper records. For patients with multiple admissions at ICU, the admission with longer length ICU stays were considered for analysis. The reporting of this study followed the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) checklist [8].

Data collection

The data collection of the patients admitted at ICU between January 1, 2011 and December 31, 2016 was performed. Data was retrieved, between October 2016 and January 2018, from the patients' electronic and paper records. For extracting the information's of interest, a data collection instrument created specifically for this study was used, which was previously validated and applied in the pilot study.

All data was collected at the time of ICU admission, and included patients' baseline characteristics (age, gender and race); comorbidities (hypertension; diabetes; cardiovascular disease; cancer; human

immunodeficiency virus and others comorbidities); in-hospital admission motive (surgical or clinical); in-hospital location before ICU-ad (emergency department, surgical centre, ward or other hospital); ICU-ad motive (surgical or clinical); ICU-ad conditions (with mechanical ventilation, nosocomial infection, sepsis, shock and polytrauma), urinary parameters (urine output at first 24 hours and oliguria at ICU-ad) and length of stay (at hospital and at ICU).

With ICU-ad records retrieved, the prognostic systems of mortality Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score [9], the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 score [10] and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [11] were calculated.

Data about hemodynamic parameters (heart rate; respiratory rate; blood temperature; systolic and diastolic blood pressure and mean arterial pressure, central venous pressure and Glasgow scale coma) and laboratory parameters (serum creatinine, urea, sodium, potassium, chloride, lactate and albumin concentrations) was also retrieved.

Additionally, the biochemical imbalances occurrences at ICU-ad were verified: hyponatremia (sodium serum concentration < 135 mEq/L); hypernatremia (sodium serum concentration > 145 mEq/L); hypokalaemia (potassium serum concentration < 3.5 mEq/L); hyperkalaemia (potassium serum concentration of potassium > 5.5 mEq/L); hypochloraemia (serum concentration of chloride < 97 mEq/L); hypochloraemia (serum concentration of chloride > 107 mEq/L); hypoalbuminemia (serum concentration of albumin < 3.5 g/dL) and metabolic acidosis (concentration of arterial blood pH < 7.35 and serum concentration of bicarbonate < 22 mEq/L).

Criteria for AKI diagnosis

AKI was defined and classified as Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines [12]. For identification of AKI cases, both KDIGO criteria (worst sCr and urine output) were considered. For KDIGO application, the lowest sCr at ICU-ad as baseline value we considered. In the patients with AKI, the need for renal replacement therapy (RRT) was verified.

Outcomes

The outcomes verified were AKI incidence and RRT need, as well as ICU rate mortality (overall, at AKI and in patients with RRT need).

Statistical Analysis

The AKI incidence and RRT need by total frequency (absolute and relative) was presented. To identify the risk factors, the patients were divided into two groups (with and without AKI) and comparative analyses were performed. The data was presented by absolute frequency (percentage) for categorical variables, as means \pm standard deviations (SD) and minimum/maximum value or as medians and interquartile range (IQR 25% - 75%) for continuous variables, as appropriate.

Categorical variables comparisons were performed by using the Chi-square or Fisher's exact test and of the continuous variables with application of the *t*-Student or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Using the Stepwise method, the univariate analysis the variables that presented p-value less than 0.25, were selected and multivariate logistic regression was carried out.

Aiming to avoid the confounders due to multicollinearity problems in the final regression model, the Variance Inflation Factor (VIF) indicator was analysed. Variables with VIF greater than five indicate multicollinearity problems, and these variables were excluded in build of the final adjusted model.

The model discrimination was assessed by Hosmer-Lemeshow test, and the calibration by the area under the receiver operating in the characteristic curve (AUROC). The AUROC curve was also applied to determine the cut-off point of the quantitative variables maintained in the final multivariate regression model. A *p* value less than 0.05 was considered as significant, with 95% confidence interval (CI). All analyses were performed in the R statistical software (R Core Team, version 3.4.3, Vienna, Austria).

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Western Paraná State University (approval number: 1.622.962) and authorized by the general direction of the Western Parana University Hospital. The informed consent was waived. This study was conducted in accordance with Brazilian' National Health Council and the Declaration of Helsinki.

Results

During the study period 2,290 patients were admitted to the ICU, and of these, 1,500 were included at the final analysis (Fig. 1). Of the 1,500 patients included 608 (40.5%) had AKI, and the incidence according to KDIGO staging was 35.5% ($n = 216$) of the total AKI patients for stage 1, 25.7% ($n = 156$) for stage 2 and 38.8% ($n = 236$) for stage 3. Of the all AKI patients 13 % ($n = 79$) need RRT.

The age median of patients with and without AKI was 53 (IQR 38-67) and 42 (IQR 29-58) years, respectively ($p < 0.001$). The frequency of all comorbidities analysed was greater in the AKI patients than those no AKI ($p < 0.05$). Patients with AKI were identified with more nosocomial infection ($n = 159$ (26.2%) vs. $n = 141$ (15.8%); $p < 0.001$) and sepsis ($n = 62$ (10.2%) vs. $n = 53$ (6.0%); $p = 0.004$) at the moment of ICU-ad. The urine output median at first 24-h at ICU was 2.4 (IQR 1.5 - 3.4) litres in the patients with AKI and 2.9 (IQR 2.1 - 4.0) litres in patients without AKI. AKI patients also presented greater points in the APACHE II, SAPS 3 and SOFA scores (Table 1).

The central venous pressure median at ICU-ad was 11.0 (IQR 7.3-14.7) and 9.5 (IQR 6.6-12.5) mmHg in the patients with and without AKI, respectively. The sCr median was greater in AKI patients in comparison with those no AKI (0.85 (IQR 0.69-1.06) vs. 1.11 (IQR 0.78 - 1.69); $p < 0.001$), and AKI patients also had more hyperkalaemia ($n = 39$ (6.4%) vs. $n = 19$ (2.1%); $p < 0.001$), hypoalbuminemia ($n = 575$ (94.6%) vs. $n = 783$ (87.9%); $p < 0.001$) and metabolic acidosis ($n = 326$ (53.6% vs. 337 (37.8%); $p < 0.001$) at ICU-ad (Table 2).

In the Table 3 we presented the AKI risk factors at ICU-ad by logistic regression. By multivariate analysis, the independent risk factors for AKI were history of hypertension (OR 1.44, 95% CI 1.07-1.94; $p = 0.017$), serum creatinine concentration > 1.16 mg/dL (OR 3.54, 95% CI 2.65-4.73; $p < 0.001$), serum albumin concentration ≤ 2.81 g/dL (APACHE II score > 25 points (OR 2.10, 95% CI 1.56-2.81; $p < 0.001$) and SAPS 3 score > 68 points (OR 1.75, 95% CI 1.31-2.33; $p < 0.001$).

The length of hospital stay median in the AKI patients was 23 days (IQR 12 – 39 days) and in the patients without AKI it was 20 days (IQR 13 – 31 days) ($p = 0.002$). AKI patients also presented longer ICU stay (median = 12 days, IQR 6-22 days vs. median = 7, IQR 4-13 days; $p < 0.001$). The overall rate mortality

was 18.5% ($n = 277$), while among AKI patients and AKI dialytic patients the rate mortality was 39.1% ($n = 238$) and 62.0% ($n = 49$), respectively.

Discussion

A comprehensive analysis of AKI epidemiology was carried out, evaluating a large number of predictors in a population of critically ill Brazilian patients. In recent years, few studies on the AKI epidemiology have been performed based on such comprehensive analysis as done in this study. It was verified that the AKI incidence by KDIGO criteria was 40.5%. In the Southeast region of country, the AKI incidence by AKIN (Acute Kidney Injury Network) criteria [13] was 25.5% [14], and another research conducted previously in the same region the incidence was 53.2% [15], however, the previous study analysed only 152 patients and by RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage) criteria [16].

The AKI incidence presented by the sample of this study is comparable with others large studies. In Finland, after performed a multi-centre study with 2,901 critically ill patients, Nisula et al.[17] verified that AKI incidence by KDIGO was 39.3%. Wen et al. [18] analysed data from 3,063 critically ill Chinese patients, and verified that the 31.6% of the patients had AKI using the RIFLE criteria. In a single-centre prospective study, Halle et al. [19] analysed 2,402 critically ill Africans patients, and the overall AKI incidence using KDIGO was 22.3%.

Recently, Hoste et al. [4] published the results of multinational study about AKI epidemiology among 1,802 patients of 97 ICUs around the world, and the overall incidence of the event was 57.3%. In another multicentre international study, Bouchard et al. [3] identified that 19.2% of the 6,647 patients followed during the first seven days of ICU-ad had AKI, identifying that the AKI incidence in patients from developing and developed countries was 19.9% and 19.2%, respectively.

Several factors influence the incidence rate of AKI in ICU, among which are the standard lack in the criteria for AKI diagnosis, limited medical resources for AKI management and the patients' profile [3, 4, 5, 20, 21]. A cross-sectional national survey carried out in 36 Brazilian hospitals verified the AKI management practices by intensivists, and found that 47.1% did not apply standardized criteria to identify AKI in their patients [22]. An international survey identified the existence of almost 100 different criteria for AKI diagnosis that are applied in daily clinical practice in ICUs around the world [23].

About resources, countries with difficulties in the availability of health resources contribute to the AKI incidence increase [3, 5, 7, 20]. In respect to the patients' profile, in this study the AKI occurrence was evaluated in a general adult population from a mixed ICU. Subgroups of critically ill patients, those with sepsis and after major surgery for instance, have higher AKI incidence [21].

Among AKI patients the RRT rate was 13% in our study. Others studies reported RRT incidence of 7.3% [19], 10.2% [17] and 36.5% [18]. The need for RRT is among the main AKI complications, has a strong association with no recovery of renal function and increase in mortality rate of patients, but many points about the therapy presents controversies [24].

The identification of risk patients and the early recognition of the event are essential, for the implementation of practices responses capable of promoting adequate renal support and, for promoting the rehabilitation of patients with AKI [25]. In this study, the high value of sCr ($> 1.16 \text{ mg/dL}$) at ICU-ad was independent risk factors for AKI.

In others Brazilians studies, high sCr at ICU-ad was also a predictor for AKI occurrence [14, 15]. Assessing critically patients with complicated intra-abdominal infection, Suarez-de-la-Rica et al. [26] pointed the sCr at ICU-ad as AKI predictor. Analyzing data from 3,107 critically Chinese patients, Luo et al. [27] verified that small increases in the sCr at ICU-ad reflected, too, in increase in the AKI incidence. Federspiel et al. [28] evaluated the AKI duration among patients with acute respiratory distress syndrome, and verified that higher sCr at ICU-ad had association with persistent AKI. In addition, sCr at ICU-ad seems to be also associated with a greater need for RRT and a higher mortality rate of the AKI patients [2, 21].

In this study, APACHE II (> 24 points) and SAPS 3 (> 68 points) at ICU-ad also were AKI risk factors. The increase in this systems prognostic mortality are reported for others authors [3, 4, 14, 18], evidencing that these systems may be useful in the AKI prediction and not only mortality.

A randomized controlled trial reported that patients with serum albumin lower than 3.0 g/dL had greater AKI incidence [29]. In the study of Takaya et al. [30], the authors observed that small decrease ($\geq 0.3 \text{ g/L}$) in serum albumin concentration at ICU-ad had independent association with AKI occurrence in patients with acute decompensated heart failure. In a meta-analysis of observation studies, the cut-off to define hypoalbuminemia presented variations, but the lower serum albumin concentrations were clearly identified

as an independent AKI risk factor [31]. In this study, the serum albumin concentration ≤ 2.81 g/dL was a risk factor for AKI occurrence.

Although many AKI causes are preventable and treatable [1], but patients' inadequate or late approaches results in serious negative outcomes [2]. In this sense, it was verified that AKI patients presented length of stay median greater than patients without AKI (in hospital: 23 vs. 20 days, $p = 0.002$; at ICU 12 vs. 7 days, $p < 0.001$). Comprehensive international studies, shows that in all the world, patients with AKI had greater length of stay, and among the main reasons is the greater need for health care of these patients [3, 4, 5].

The mortality rate in AKI patients was 39.1% and is higher than observed in the others studies from Brazil [14, 15] and from others countries [17, 18]. In this study the mortality risk factors were not verified, but others authors reported that main mortality risk factors in AKI patients included length of ICU stay, need of RRT, older age, invasive mechanical ventilation, hypernatremia, infection and neoplasms [14, 15, 32].

Finally, it is emphasized that this study has limitations, which include: the methodological design (retrospective cohort); the local comprehensiveness (single-centre); no evaluation of the duration of the AKI in the patients' length of ICU stay; of the relationship between risk factors and mortality and of the rate of renal recovery in the AKI patients; lack of data on long-term AKI consequences.

It is suggested that the points of these limitations be approached in future researches. Future perspectives include utilization new AKI biomarker to improve early recognition of the event, and advances in the RRT management, which may reduce the AKI impact in critically ill patients.

Conclusion

The AKI incidence was high and the data is consonant with the literature. It was identified that AKI predictors among critically ill Brazilian patients at ICU admission included history of hypertension, serum creatinine and serum albumin concentration, APACHE II score and SAPS 3 score. The results of this study may contribute to the implementation of targeted care therapies, as well as to establish strategies that can promote patient safety.

References

1. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E et al (2017) Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* Doi 10.1007/s00134-017-4832-y.
2. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* Doi 10.1056/NEJMra1214243.
3. Bouchard J, Acharya A, Cerdá J et al (2015) A prospective international multicentre study of AKI in the intensive care unit. *Clin Am Soc Nephrol* Doi 10.2215/CJN.04360514.
4. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* Doi 10.1007/s00134-015-3934-7.
5. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J et al (2016) Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Obby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet* Doi 10.1016/S0140-6736(16)30240-9.
6. Mehta R, Bagga A, Patibandla R, Chakravarthi R (2017) Detection and management of AKI in the developing world: The 18th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) International Consensus Conference. *Kidney Int Rep* Doi 10.1016/j.kir.2017.03.013.
7. Kher V, Srisawat N, Noiri E et al (2017) Prevention and therapy of acute kidney injury in the developing world. *Kidney Int Rep* Doi 10.1016/j.kir.2017.03.015.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandebroucke JP (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* Doi 10.1136/bmj.39335.541782.AD.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 (10): 818.829.
10. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR (2005) SAPS 3 – from evaluation of the patient to evaluation of the

- intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 31: 1345-1355.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707-710.
 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1-138.
 13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al (2007) Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11(2): R31. Doi 10.1186/cc5713.
 14. Ponce D, Zorzenon Cde P, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL (2011) Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* Doi 10.1590/S0103-507X2011000300010.
 15. Peres LAB, Wandeur V, Matsuo T (2015) Predictors of acute kidney injury and mortality in an Intensive Care Unit. *J Bras Nefrol* Doi 10.5935/0101-2800.20150007.x'
 16. . Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM (2002). Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13:1350-7. Doi 10.1097/01.ASN.0000014692.19351.52
 17. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST et al (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* Doi 10.1007/s00134-012-2796-5.
 18. Wen Y, Jiang L, Xu Y et al (2013) Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* 126(23): 4409-4416.
 19. Halle MPE, Chipekam NM, Beyiha G et al (2018) Incidence, characteristics and prognosis of acute kidney injury in Cameroon: a prospective study at the Douala General Hospital. *Fen Fail* 40(1): 30-37. Doi 10.1080/0886022X.2017.1419970.

20. Raimann JG, Riella MC, Nathan WL (2018) International Society of Nephrology's 0by25 initiative (zero preventable deaths from acute kidney injury by 2025): focus on diagnosis of acute kidney injury in low-income countries. *Clinical Kidney Journal* 11(1): 12-19. Doi 10.1093/ckj/sfw134.
21. Kellum JA, Prowle JR (2018) Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* Doi 10.1038/nrneph.2017.184.
22. Palomba H, do Amaral Campos PP, Corrêa TD, de Carvalho FB, Westphal G, Gusmão D et al (2016) Defining and treating acute kidney injury patients in Brazilian intensive care units: Results from a cross-sectional nationwide survey. *J Crit Care* Doi 10.1016/j.jcrc.2016.03.018.
23. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I et al (2006) Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* Doi 10.1093/ndt/gfi296.
24. Heung M, Yessayan L (2017) Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversies and consensus. *Crit Care Clin* 33(2): 365-378. Doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.003.
25. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V et al (2015) International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* Doi 10.1016/S0140-6736(15)60126-X
26. Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, Montero A et al (2017) Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients with complicated intra-abdominal infection. *J Crit Care* 38: 104-108. Doi 10.1016/j.jcrc.2016.10.031.
27. Luo X, Jiang L, Du B et al (2014) A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 18(4): R144. Doi 10.1186/cc13977.
28. Federspiel CK, Itenov TS, Mehta K, Hsu RK, Bestle MH, Liu KD (2018) Duration of acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 8(1): 30. Doi 10.1186/s13613-018-0374-x.
29. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY et al (2016) Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* Doi 10.1097/ALN.0000000000001051.

30. Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H (2017) Impact of decreased serum albumin levels on acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure: a potential association of atrial natriuretic peptide. *Heart Vessels* 32(8): 932-943. Doi 10.1007/s00380-017-0954-y.
31. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M (2010) Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med* 36(10): 1657-1665. Doi 10.1007/s00134-010-1928-z.
32. Bucovic EM, Ponce D, Balbi AL (2011) Risk factors for mortality in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras* 57(2): 156-161. Doi 10.1590/S0104-42302011000200012.

Take-home message: Critically ill Brazilian patients presented high AKI incidence, and the risk factors for AKI at ICU admission included history of hypertension, high serum creatinine concentration > 1.16 mg/dL, serum albumin concentration ≤ 2.81 g/dL, APACHE II score > 24 points and SAPS 3 score > 68 points.

Tweet: The knowledge of AKI epidemiology in critically ill Brazilian patients can contribute for implementation of targeted care therapies, as well as to determine the national burden of event in the country.

Funding: There is not

Conflict interests: The authors declare no conflict interest.

Authors' contributions: All authors have contributed substantially to the submitted work and have read and approved the final manuscript. In particular, Santos RP participated in the drafting of the manuscript and critically revised the manuscript. Carvalho ARS and Peres LAB critically revised the manuscript.

Table 1. Patients' general characteristics, according AKI occurrence in 1,500 patients.

Variables	No AKI	AKI	P
Baseline characteristics			
Age (years)	42 (29 – 58)	53 (38 – 67)	<0.001
Gender (male)	566 (63.5%)	371 (61.0%)	0.353
Race (Caucasian)	752 (84.4%)	520 (85.5%)	0.600
Comorbidities			
Hypertension	215 (24.1%)	247 (40.6%)	<0.001
Diabetes	73 (8.2%)	98 (16.1%)	<0.001
Cardiovascular disease	69 (7.7%)	92 (15.1%)	<0.001
Cancer	127 (14.3%)	50 (8.2%)	0.001
Human Immunodeficiency Virus	19 (2.1%)	27 (4.4%)	0.017
Others	212 (23.8%)	201 (33.1%)	<0.001
In-hospital admission motive			<0.001
Surgical	654 (73.4%)	361 (59.4%)	
Clinical	237 (26.6%)	247 (40.6%)	
In-hospital location before ICU-ad			0.002
Emergency department	488 (54.8%)	360 (59.2%)	
Surgical center	336 (37.7%)	182 (29.9%)	
Ward	56 (6.3%)	61 (10.0%)	
Other hospital	11 (1.2%)	5 (0.8%)	
ICU-ad motive			<0.001
Surgical	629 (70.7%)	354 (58.2%)	
Clinical	261 (29.3%)	254 (41.8%)	
Clinical conditions at ICU-ad			
Mechanical ventilation	753 (84.5%)	537 (88.3%)	0.044
Nosocomial infection	141 (15.8%)	159 (26.2%)	<0.001
Sepsis	53 (6.0%)	62 (10.2%)	0.004
Shock	138 (12.7%)	51 (12.4%)	0.946
Polytrauma	367 (41.2%)	160 (26.3%)	<0.001
Urine output (first 24 hours, liters)	2.9 (2.1 – 4.0)	2.4 (1.5 – 3.4)	<0.001
Mortality prognoses at first 24-h (points)			
APACHE II	20 (16 – 24)	26 (21 – 30)	<0.001
SAPS 3	62 ± 15 (22 – 107)	73 ± (26 – 120)	<0.001
SOFA	8 (5 – 10)	10 (7 – 12)	<0.001
Outcomes (Length of stay – days)			
Hospital	20 (13 – 31)	23 (12 – 39)	0.002
ICU	7 (4 – 13)	12 (6 – 22.5)	<0.001

Continuous variables are presented as median [interquartile range], except for SAPS 3 that is presented as mean ± standard derivation (minimum – maximum), and categorical variables as numbers (%).

ICU-ad Intensive care unit admission; APACHE II Second version of the Acute physiologic and chronic health evaluation; SAPS 3 Third version of the Simplified acute physiology score; SOFA Sequential organ failure assessment.

Table 2. Hemodynamic and laboratory parameters, and biochemical imbalances in the patients at ICU-ad, according AKI occurrence in 1,500 patients.

Variables	No AKI	AKI	P
Hemodynamic parameters			
Heart rate (bpm)	88 (73 – 106)	93 (75 – 111)	0.006
Respiratory rate (ipm)	18 (18 – 20)	18 (18 – 21)	0.011
Blood temperature (°C)	36.3 (35.5 – 37.0)	36.1 (35.3 – 36.9)	0.029
Systolic arterial pressure (mmHg)	121 (109 – 140)	120 (100 – 140)	0.002
Diastolic arterial pressure (mmHg)	70 (60 – 80)	70 (60 – 80)	0.060
Mean arterial pressure (mmHg)	89 (77 – 102)	87 (74 – 99)	0.008
Central venous pressure (mmHg)	9.5 (6.6 – 12.5)	11.0 (7.3 – 14.7)	< 0.001
Glasgow scale coma (points)	3 (3 – 8)	3 (3 – 4)	< 0.001
Creatinine (mg/dL)	0.85 (0.69 – 1.06)	1.10 (0.78 – 1.69)	<0.001
Urea (mg/dL)	27 (19 - 37)	40 (26 - 66)	<0.001
Sodium (mEq/L)	137 (134 - 139)	137 (133 - 1140)	0.784
Potassium (mEq/L)	3.9 (3.6 – 4.3)	4.1 (3.6 – 4.6)	< 0.001
Chloride (mEq/L)	110 (107 - 114)	111 (107 - 116)	0.013
Lactate (mmol/L)	1.60 (1.10 – 2.50)	1.80 (1.30 – 2.60)	0.005
Albumin (g/dL)	2.60 (2.20 – 3.20)	2.40 (2.00 – 2.80)	<0.001
Biochemical imbalances			
Hyponatremia	250 (28.1%)	207 (34.0%)	0.016
Hypernatremia	33 (3.7%)	36 (5.9%)	0.059
Hypokalaemia	172 (19.3%)	123 (20.2%)	0.706
Hyperkalemia	19 (2.1%)	39 (6.4%)	<0.001
Hypochloraemia	23 (2.6%)	16 (2.6%)	1.000
Hyperchloraemia	619 (69.5%)	426 (70.1%)	0.851
Hypoalbuminemia	783 (87.9%)	575 (94.6%)	<0.001
Metabolic acidosis	337 (37.8%)	326 (53.6%)	<0.001

Continuous variables are presented as median [interquartile range] and categorical variables as numbers (%).

ICU-ad Intensive care unit admission AKI acute kidney injury

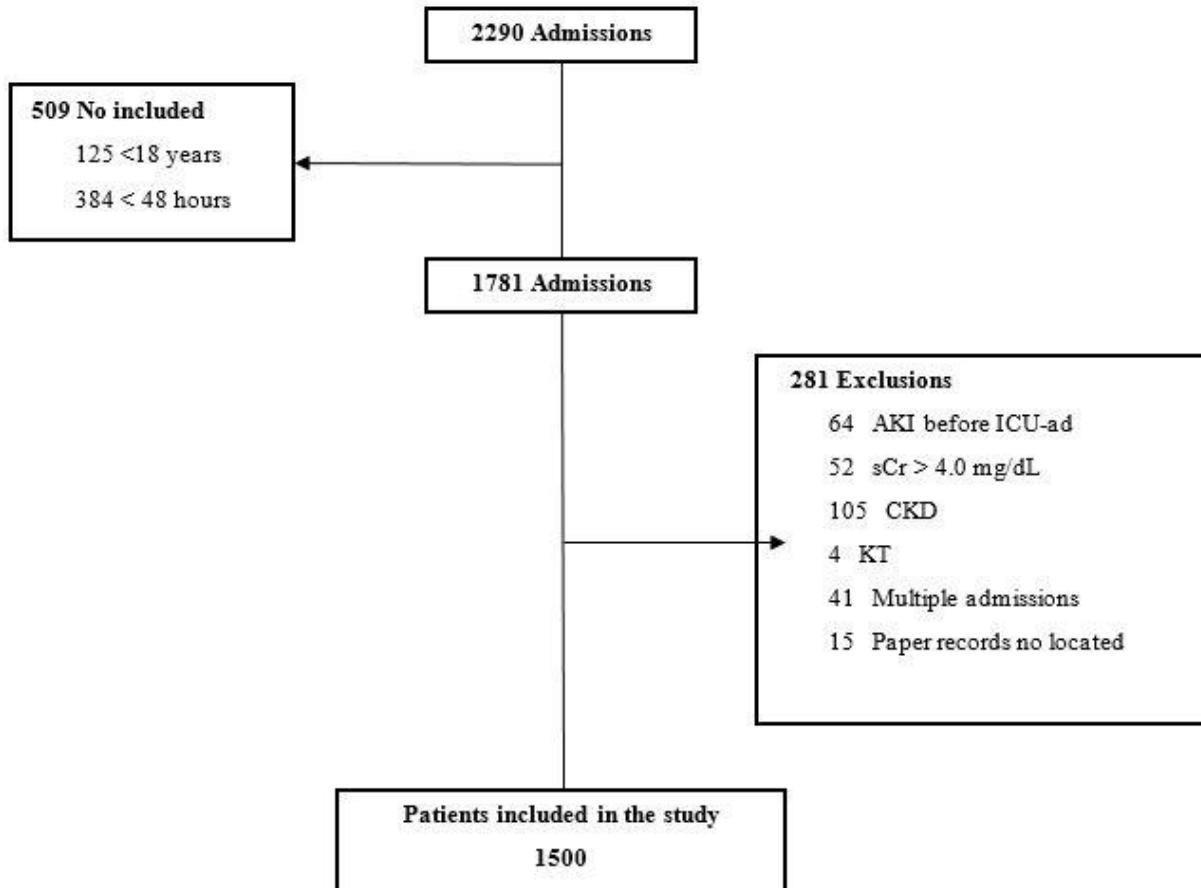
Table 3. Logistic regression analysis for AKI risk factors identification at ICU-ad in critically ill Brazilian patients.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age	1.01 (0.99-1.02)	0.309	-	-
Comorbidities				
Hypertension	1.28 (0.86-1.92)	0.223	1.44 (1.07-1.94)	0.017
Diabetes	1.11 (0.66-1.85)	0.701	-	-
Cardiovascular disease	1.36 (0.82-2.26)	0.234	-	-
Human Immunodeficiency Virus	1.89 (0.81-4.39)	0.139	-	-
Stay in ward before ICU-ad	1.05 (0.57-1.93)	0.886	-	-
Vital signs and hemodynamic parameters				
Respiratory rate	1.02 (0.98-1.05)	0.319	-	-
Cardiac rate	1.00 (0.99-1.01)	0.709	-	-
Systolic arterial pressure	0.99 (0.98-1.00)	0.002	0.80 (0.59-1.08)	0.151
Diastolic arterial pressure	1.02 (1.00-1.03)	0.009	1.15 (0.84-1.56)	0.385
Central venous pressure	1.00 (0.97-1.03)	0.989	-	-
Clinical conditions				
Invasive mechanical ventilation	0.67 (0.29-1.55)	0.346	-	-
Nosocomial infection	0.77 (0.50-1.18)	0.227	-	-
Sepsis	0.71 (0.38-1.32)	0.278	-	-
Shock	1.12 (0.69-1.80)	0.649	-	-
Urine output (first 24 hours in ICU)	0.96 (0.44-2.12)	0.381	-	-
Laboratory parameters (serum values)				
Creatinine (> 1.16 mg/dL)	3.07 (1.95-4.85)	< 0.001	3.54 (2.65-4.73)	< 0.001
Urea	1.01 (1.00-1.01)	0.116	-	-
Potassium	0.96 (0.69-1.34)	0.809	-	-
Lactate	1.00 (0.91-1.10)	0.985	-	-
Albumin (\leq 2.81 g/dL)	0.78 (0.56-1.09)	0.140	1.42 (1.07-1.89)	0.015
Aspartate alanine transferase	1.10 (1.01-1.20)	0.037	1.24 (0.92-1.66)	0.157
Biochemical imbalance				
Hyponatremia	1.41 (0.96-2.06)	0.078	-	-
Hypernatremia	1.39 (0.71-2.73)	0.336	-	-
Hypokalaemia	1.20 (0.72-1.98)	0.483	-	-
Hyperkalemia	0.79 (0.28-2.21)	0.658	-	-
Hypochloraemia	0.86 (0.32-2.34)	0.769	-	-
Hyperchloremia	0.91 (0.59-1.41)	0.689	-	-
Hypoglycemia	1.11 (0.25-5.05)	0.888	-	-
Hyperglycemia	0.74 (0.48-1.13)	0.162	-	-
Hypoalbuminemia	1.11 (0.58-2.13)	0.743	-	-
Metabolic acidosis	0.92 (0.60-1.41)	0.692	-	-
Prognostic scores at first 24 hours				
APACHE 2 (> 24 points)	1.06 (1.01-1.10)	0.010	2.10 (1.56-2.81)	< 0.001
SAPS 3 (> 68 points)	1.01 (1.00-1.03)	0.122	1.75 (1.31-2.33)	< 0.001
SOFA	1.00 (0.92-1.10)	0.943	-	-

Performance measures of the final multivariate model: The calibration was assessed by the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, χ^2 9.930, df = 8, p-value = 0.270. Discrimination was assessed by area under receiver operating characteristic curve for occurrence of acute kidney injury = 0.80 (95% CI 0.78-0.83). Patients included in the analysis, n = 1,389.

OR Odds ratio CI Confidence internal AKI acute kidney injury ICU-ad Intensive care unit admission APACHE II Second version of the acute physiologic and chronic health evaluation; SAPS 3 Third version of the simplified acute physiology score; SOFA sequential organ failure assessment.

Fig. 1 Flow chart for patients' selection.



AKI acute kidney injury, CKD chronic kidney disease, KT kidney transplant, sCr serum creatinine.

APÊNDICE

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

PARTE 1: AVALIAÇÃO GLOBAL

ID:
Coleta de dados:

1. Identificação

Nome:..... N° de Registro do prontuário:.....

Nº Atendimento:..... Sexo: ()M ()F Cor da pele:.....

Data de nascimento:/...../..... Idade:..... Peso:..... Altura:.....

2. Comorbidades / Hábitos de vida:

() Hipertensão Arterial Sistêmica () Diabetes Mellitus () Doença Cardiovascular

() Câncer () Vírus da Imunodeficiência Humana

() Outra (s):.....

() Tabagismo/Etilismo Índice de Comorbidade de Charlson:.....

3. Admissão hospitalar

Data de admissão:/...../..... Data de saída:/...../.....

Motivo: () Clínico () Cirúrgico Tempo de permanência (dias):.....

4. Admissão na UTI

Data de admissão:/...../.....

Data de saída:/...../.....

Tempo de permanência (dias):.....

Procedência: () Pronto Socorro () Enfermaria

() Centro Cirúrgico () Transferência de outro hospital

Tipo: () Urgência/Emergência () Programada Motivo: () Clínico () Cirúrgico Descrição do motivo:.....

Infecção Relacionada à Assistência à Saúde na admissão à UTI: () Sim () Não

Choque na admissão: () Sim () Não Se sim, que tipo de choque?.....

4.1 Sinais vitais de admissão na UTI

Pressão Arterial Sistólica (mmHg):..... Pressão Arterial Diastólica (mmHg):.....

Pressão Arterial Média (mmHg):..... Frequência Cardíaca (bpm):.....

Frequência Respiratória (irpm):..... Temperatura Corporal (°C):.....

4.2 Parâmetros Clínico-hemodinâmicos de admissão na UTI

4.2.1 Gerais

Escala de Coma de Glasgow:..... Pressão Venosa Central (medida em mmHg):.....

Pressão Venosa Central (medida em coluna d'água):..... Volume urinário (mililitros):.....

4.2.2. Suporte Ventilatório

Ventilação Mecânica Invasiva: () Não () Sim. Data:...../...../.....

PEEP máxima:..... Modo ventilatório:..... FiO₂ máx.:.....%

Desmame: Data:...../...../..... Observação:.....

4.3. Dados laboratoriais de admissão na UTI

Creatinina na admissão à UTI:..... Creatinina basal:..... Creatinina IRA:.....

Ureia: Sódio: Potássio: Lactato: PCR:

Pró-calcitonina: Cloro: TGO: TPG:

Bilirrubina (Total):..... Direta:..... Indireta: TAP:.....

RNI:..... KTP:..... Glicose:..... pH:..... pCO₂:..... Bicarbonato:.....

.....Excesso de base:.....Saturação de oxigênio:.....
 Hemoglobina:..... Hematócrito:..... Leucócitos:.....
 Plaquetas:.....

5. Medicação vasoativa na UTI: () Não () Sim.

5.1 Medicação nefrotóxica na UTI: () Não () Sim. Qual?

- | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|
| () Vancomicina | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Anfotericina B. | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Polimixina B. | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Aminoglicosídeo | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Diurético | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Antiinflamatório não esteroide (AINE) | Início:...../...../..... | Término:
...../...../..... |
| () Outras | Início:...../...../.....
..... | Término:
...../...../..... |
| () Outras | Início:...../...../.....
..... | Término:
...../...../..... |

Outros antimicrobianos em uso? () Sim () Não. Se sim, descrever qual (is):
.....
.....

6 Realização de exames com uso de contraste na UTI: () Não () Sim. Data:/...../.....

Houve preparo: () Não () Sim. Se sim, descrever qual o preparo realizado:.....

Data:/...../..... Houve preparo: () Não () Sim. Se sim, descrever qual o preparo realizado:.....

Data:/...../..... Houve preparo: () Não () Sim. Se sim, descrever qual o preparo realizado:.....

Data:/...../..... Houve preparo: () Não () Sim. Se sim, descrever qual o preparo realizado:.....

7 Cirurgia na UTI: () Não () Sim. Data:/...../.....

Quais?.....

8 Disturbios laboratoriais: () Não

- | | | | |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| () Hiponatremia | () Hipernatremia | () Hipocalémia | () Hipercalémia |
| () Hipocloremia | () Hiperclorémia | () Hipoglicémia | () Hiperglicémia |
| () Acidose metabólica | | | |

9 Infecção na UTI: () Não () Sim.

Sítio infeciosos: Data:/...../.....

9.1 Sepse na UTI: () Não () Sim. Foco: Data:/...../.....

Injúria Renal Aguda na UTI: Data do diagnóstico...../...../.....

10 Causa da IRA: () Nefrotóxica () Contraste induzida () Sepse

- | | | |
|---------------------------|------------------|------------------|
| () Necrose Tubular Aguda | () Hepatorrenal | () Cardiorrenal |
|---------------------------|------------------|------------------|

() Pós-cirúrgica. Descrever qual foi o procedimento cirúrgico:.....

() Outra. Descrever:.....

10.1 Classificação do diagnóstico de IRA na UTI: () R¹ () I* () F* () L* () E*
 () A1² () A2 () A3 () K1³ () K2 () K3

10.2 Tratamento da IRA: Início/...../..... Tipo () Dialítico () Suporte renal.
 Se dialítico, descrever o método da terapia renal
 substitutiva:.....

10.3 Número de procedimentos dialíticos:..... Tempo médio de duração
 dos procedimentos (horas):.....

10.4 Houve complicações durante o procedimento dialítico? () Não () Sim.
 () Hipotensão () Hipertensão () Hipertermia () Hipoglicemia
 () Hemorragia () Obstrução do acesso () Outra(s). Descrever:.....

10.5: Se complicações, descrever as intervenções realizadas:

10.6 Houve necessidade de interromper o procedimento? () Não () Sim.
 Se sim, descrever o(s) motivo(s):.....

11 Falência Múltipla: () Não () Sim. Qual (is)? () Hematológica () Hepática
 () Cardiovascular () Respiratória.

12 Desfecho clínico do paciente na UTI: () Alta da unidade () Óbito Data:/..../..... Se alta, houve
 recuperação da IRA? () Não () Sim, total () Sim, parcial. Se óbito, descrever causa:.....

PARTE 2: ÍNDICES PROGNÓSTICOS DE MORTALIDADE

Gerais

24H APÓS A ADMISSÃO NA UTI	VALORES DOS PROGNÓSTICOS		
	APACHE II	APACHE III	APACHE VI
	SAPS	SOFA	
APACHE II: Segunda versão do <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> ; SAPS III: Terceira versão do <i>Simplified Acute Physiology Score</i> ; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; ICC: Índice de Comorbidade de Charlson.			

Específicos para pacientes com IRA

DATA DO DIAGNÓSTICO DE IRA	VALORES DOS PROGNÓSTICOS		
	ATN-ISS	MEHTA	SHARF
ATN-ISS: <i>Acute Tubular Necrosis-Individual Severity Score</i> ; MEHTA: Índice prognóstico elaborado por Ravindra L. Mehta e coautores; SHARF: <i>Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure</i> ; IRA: Injúria Renal Aguda.			

¹ R = Risk; I = Injury; F = Failure; L = Loss; E = End-stage.

² A1, A2, A3 = AKIN (*Acute Kidney Injury*) Estágio 1, 2 ou 3,

³ K1, K2, K3 = KDIGO (*Kidney Disease Impoving Global Outcomes*) Estágio 1, 2 ou 3.

ANEXO A

Certificado do Comitê de Ética

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva - um estudo longitudinal

Pesquisador: Luis Alberto Batista Peres

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57042316.2.0000.0107

Instituição Proponente: hospital universitario do oeste do parana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.622.962

Apresentação do Projeto:

O estudo será uma pesquisa de natureza quantitativa, retrospectiva, documental, do tipo longitudinal e correlacional. O estudo se dará na

Unidade de Terapia Intensiva (UTI) geral de um hospital universitário público do Paraná, Brasil. Quanto à amostragem, essa se constituirá por todos

os prontuários de pacientes internados na referida unidade assistencial no período de 2011 a 2016. A coleta de dados ocorrerá por meio de

pesquisa/investigação aos prontuários dos pacientes (eletrônico e/ou físico), com previsão de início a partir do terceiro trimestre de 2016,

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a ocorrência de injúria renal aguda e seus fatores associados ao longo do tempo de internação de pacientes em unidade de terapia

intensiva.

Objetivo Secundário: Avaliar pacientes em UTI ao longo do período de internação correlacionando a ocorrência de IRA com:

-> Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes;

-> Prevalência, incidência e necessidade dialítica;

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR **Município:** CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE**



Continuação do Parecer: 1.622.962

> Fatores de risco associados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Tendo em vista que este estudo tratar-se-á de avaliação sobre dados secundários, infere-se que os riscos aos pacientes propriamente ditos são mínimos e, voltam-se mais para questões relacionadas à exposição indevida dos dados coletados, especialmente aqueles de identificação do paciente. Não obstante, importante ressaltar que se omitirão do estudo informações que possam identificar os pacientes (tal como nome, número de registro de internamento e de prontuário dos pacientes), sendo que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente para identificação dos pacientes no momento da coleta de dados.

Benefícios:

O desenvolvimento da presente pesquisa possibilitará que sejam conhecidos os principais condicionantes e determinantes para ocorrência de IRA na UTI Geral da instituição hospitalar em que se dará o estudo e seus fatores associados. Assim, seus resultados e, posteriores análises epidemiológicas, poderão alicerçar a construção de protocolos clínicos voltados à identificação precoce dos pacientes críticos que apresentam maior risco relativo para IRA, bem como aqueles direcionados ao manejo terapêutico protetor e que objetivem melhorar os desfechos clínicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresenta relevância para área da saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SEM PENDÊNCIAS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: UNIVERSITARIA.	CEP: 85.819-110
Bairro: UNIVERSITARIO	
UF: PR	Município: CASCAVEL
Telefone: (45)3220-3272	E-mail: cep.prppg@unioeste.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE**



Continuação do Parecer: 1.622.982

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_729242.pdf	07/06/2016 12:11:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	07/06/2016 12:10:13	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta_Dados.pdf	07/06/2016 12:09:36	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	07/06/2016 12:09:06	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Outros	Termo_Auto_HUOP.pdf	07/06/2016 12:08:10	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Outros	Termo_Ciencia_HUOP.pdf	07/06/2016 12:07:24	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Outros	TCUD.pdf	07/06/2016 12:04:24	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	07/06/2016 12:03:01	Reginaldo Passoni dos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCABEL, 05 de Julho de 2016

Assinado por:

João Fernando Christofeletti
(Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIA	CEP: 85.819-110
Bairro: UNIVERSITARIO	
UF: PR	Município: CASCABEL
Telefone: (45)3220-3272	E-mail: cop.prppg@unioeste.br

ANEXO B

Normas da Revista Científica



Instructions to Authors

ICM is a critical care journal that publishes studies covering all aspects of critical care from every country. The journal publishes studies that include critically ill patients or patients at very high risk of becoming critically ill and, in addition to those investigating critically ill patients in the ICU, welcomes studies of high-risk patients in the Emergency Department and during the perioperative period.

All papers providing pre-clinical data (experimental, animal, in-vitro, bench studies or studies without patients) should be submitted to [ICM Experimental](#).

All manuscripts undergo review. An initial check is conducted soon after submission to ensure that all manuscripts comply with the guidelines outlined in the Instructions for Authors. A pre-evaluation is then performed by the Editor-in-Chief and one or more Editors to determine which papers are sent for external peer review.

Research articles must meet the following criteria:

- The manuscript presents the results of primary scientific research.
- The results have not been published in full elsewhere.
- Analyses are performed to a high technical standard and are described in full in the manuscript.
- Conclusions are presented in a clear and concise manner and are supported by the data.
- Manuscripts must be written in English using standard scientific terms.
- The research meets all applicable ethical standards.
- The article adheres to appropriate reporting guidelines and community standards for full data disclosure.
- All conflicts of interest should be clearly stated in the manuscript.
- According to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, designation as an author must satisfy three conditions. The author must have:

- Contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data
- Drafted or provided critical revision of the article
- Provided final approval of the version submitted for publication

- Authors of original papers and reviews are requested to provide the following information:

- A "Take-home message" (two-sentences) which summarizes how the manuscript adds to current knowledge. This will appear in the final published version of the paper.
- A 140-character Tweet that may appear online via the Intensive Care Medicine website or social media platforms. This Tweet will not form part of the print version of the manuscript.

- The role of authors and contributors has recently been clarified by the [ICMJE](#)

ICM does not have any publication fees, and color figures are produced free of charge. Open access is available if required; please consult Springer's website for further information.

For further details, or to submit an outline of your manuscript, please contact the Intensive Care Medicine Managing Editor at journal.icm@sls.aphp.fr

Format instructions

All submissions must include references formatted according to the ICM standard:

53. Brown KL, MacLaren G, Marino BS (2013) Looking beyond survival rates: neurological outcomes after extracorporeal life support. *Intensive Care Med* 39:1870-1872.

If you use Zotero, the ICM styling template can be found [here](#).

Figures should be in color if possible. Please use shades of blue for PowerPoint-style data presentations. Technical information about figures' format can be found below.

Types of papers

Original papers

- Original papers must not exceed 3,000 words and should include no more than 5 illustrations or tables.
- Up to 40 references are permitted.
- When reporting the results of a randomized controlled trial, author(s) should use the CONSORT statement as a guide to preparing the manuscript (<http://www.consort-statement.org/>). As part of the EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>), ICM does not consider trials that have not been registered.
- If authors consider that their manuscript needs to be longer than 3,000 words or contain more figures or tables, the reasons for this should be justified in the cover letter to the Editor-in-Chief.
- Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.

7-day profile publications

- High-quality manuscripts providing new findings from large prospective observational or interventional studies can be submitted as a 7-day profile publication, allowing important data to be rapidly available in the public domain.
- 7-day profile publications are initially assessed by the Editor-in-Chief and Deputy Editors, and those deemed suitable for this format sent to external reviewers. A decision will be notified to the authors within 7 working days.
- Manuscripts will either be provisionally accepted, rejected or transferred to the standard peer review process. In the case of provisional acceptance, authors will have one day to address the reviewers' comments and resubmit a revised manuscript.

Reviews articles, systematic reviews, meta-analyses

- Review articles should be submitted as pre-submission enquiries, and are subject to the peer review process. Proposals for review articles should be submitted under the pre-submission enquiry category, as a two-page outline so that content can be discussed agreed at an early stage.
- Non-systematic review articles must be state-of-the-art reviews objectively depicting the current best knowledge on a given topic. The journal is primarily interested in receiving systematic reviews and meta-analyses that use high-quality methodology and address relevant clinical questions not already or completely addressed in the literature.
- Review articles must not exceed 4,000 words and 75 references. Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.
- Review articles must include original tables, figures, graphs, and other didactic material. They must provide unique information not available elsewhere.

My paper 20 years later

Upon invitation by the editorial board, international experts who published a landmark study 20 or more years ago have the opportunity to provide readers with a global unbiased and objective perspective on how their paper contributed to changes in clinical practice and whether their findings have subsequently been confirmed or refuted by others. Such manuscripts should not exceed 4000 words, 75 references and 5 figure or tables.

The outline can be flexible but must include discussion of the following:

- My original findings and how I present these data today
- How my findings have been directly or indirectly confirmed
- How my findings have been directly or indirectly refuted
- Is there now consensus in this particular field?
- Are there any ongoing studies that will add knowledge in this area?

Editorials

- Editorials are always commissioned by the Editors and comment on one or more articles in the same issue of the Journal. Editorials must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure.
- Editorials have a maximum of 3 authors
- No abstract

What's new in Intensive Care?

- What's New articles can only be submitted after invitation by an Editor
- What's New articles are in the format of editorials and typically entitled "What's new in ...". They must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure. A maximum of three authors is permitted.
- Expert clinicians and scientists are invited to outline the most striking advances in their field of expertise. The manuscript should focus on the most recent knowledge and address ICM's global readership.
- No abstract

Understanding the disease

- Understanding the disease articles can only be submitted only after invitation by an Editor
- They are in the format of editorials and must not exceed 1,000 words and up to 15 references. A unique image is mandatory. A maximum of three authors is permitted
- Authors should outline a clinical challenge in intensive care medicine and can include a specific disease state, a syndrome, and a clinical abnormality or an intervention. The manuscript should communicate best practice in this field in a focused and structured way that is accessible to a broad group of clinical colleagues, while outlining the most recent advances.
- No abstract

Images

- Submission under the Images section must be of high scientific quality and value as well as providing didactic and self-explanatory lessons. They must be unique and adhere to ethical standards with patient/relative approval when appropriate, protection of patient identity and privacy, and local ethics approval as appropriate.
- The accompanying text should not exceed 200 words. A maximum of four authors is permitted
- Images should not be short texts mimicking case reports and should be didactic graphic documents
- No abstract or references

Correspondences

- Correspondences provide an opportunity to debate published articles. They must not exceed 250 words, 3 references and 1 figure or table.
- Correspondences are sent to the authors for rebuttal, and a final decision on publication is made at the end of this process.

Letters to the editor

- Letters to the editor provide an opportunity to present results of high scientific value where a short format is most appropriate. Typically, letters are dedicated to small pilot/feasibility studies and/or preliminary data. They must not exceed 500 words, 5 references and 1 figure or table. However, ESM are accepted, should you need to develop certain aspects of your letter.
- The journal does not consider case reports or brief reports for publication.

From the inside

- From the inside includes poetry, trivia, personal stories, thoughts and memories, sounding boards, obituaries or other qualitative materials that authors wish to share with colleagues.

Technical informations

Title Page

The title page should include:

- A concise and informative title
- A short running title
- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author
- The authors' COI

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.

- Do not use field functions.
 - Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
 - Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
 - Use the equation editor or MathType for equations.
- Note: If you use Word 2007, do not create the equations with the default equation editor but use the Microsoft equation editor or MathType instead.
- Save your file in doc format. Do not submit docx files.

Word template

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. Eur J Appl Physiol 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. N Engl J Med 965:325-329

- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. J Mol Med.
Doi:10.1007/s001090000086
 - Book
South J, Blass B (2001) The future of modern genomics. Blackwell, London
 - Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
 - Online document
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
 - Dissertation - Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California
- Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see www.issn.org/en/node/344

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

- For each table, please supply a table heading. The table title should explain clearly and concisely the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table heading.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Line drawings should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc."

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.

- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.
- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.
- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables (e.g., "... as shown in Animation 3").
- Name your files accordingly, e.g., Animation3.mpg.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables (e.g., "... as shown in Animation 3").
- Name your files accordingly, e.g., Animation3.mpg.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements.

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

After acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and paper offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under

copyright laws. Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, they agree to the Springer Open Choice Licence.

Offprints

Additional offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Languages

Articles and abstracts must be in English.

Springer Open Choice™

Springer operates a program called Springer Open Choice. It offers authors to have their journal articles made available with full open access in exchange for payment of a basic fee ('article processing charge').

With Springer Open Choice the authors decide how their articles are published in the leading and well respected journals that Springer publishes. Springer continues to offer the traditional publishing model, but for the growing number of researchers who want open access, Springer journals offer the option to have articles made available with open access, free to anyone, any time, and anywhere in the world. If authors choose open access in the Springer Open Choice program, they will not be required to transfer their copyright to Springer, either.

Whatever the decision, an author's work will always benefit from all Springer has to offer. There is no difference in the way that they are treated between Springer Open Choice articles and other articles among the well over 100,000 that Springer publishes annually. All articles will be peer-reviewed, professionally produced, and available both in print and in electronic versions on SpringerLink. In addition, every article will be registered in CrossRef and included in the appropriate Abstracting and Indexing services. Springer Open Choice articles will have the possibility of incorporating additional non-text files such as sound or video in the electronic edition.

Authorship and Contributorship

An "author" is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study, and biomedical authorship continues to have important academic, social, and financial implications (1). In the past, readers were rarely provided with information about contributions to studies from persons listed as authors and in Acknowledgments (2). Some journals now request and publish information about the contributions of each person named as having participated in a submitted study, at least for original research. Editors are strongly encouraged to develop and implement a contributorship policy, as well as a policy on identifying who is responsible for the integrity of the work as a whole.

While contributorship and guarantorship policies obviously remove much of the ambiguity surrounding contributions, they leave unresolved the question of the quantity and quality of contribution that qualify for authorship. The ICJME has recommended the following criteria for authorship; these criteria are still appropriate for journals that distinguish authors from other contributors.

- Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.
- When a large, multicenter group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript (3). These individuals should fully meet the criteria for authorship/contributorship defined above and editors will ask these individuals to complete journal-specific author and conflict-of-interest disclosure forms. When submitting a manuscript authored by a group, the corresponding author should clearly indicate the preferred citation and identify all individual authors as well as the group name. Journals generally list other members of the group in the Acknowledgments. The NLM indexes the group name and the names of individuals the group has identified as being directly responsible for the manuscript; it also lists the names of collaborators if they are listed in Acknowledgments.
- Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship.
- All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Some journals now also request that one or more authors, referred to as "guarantors," be identified as the persons who take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article, and publish that information.

Increasingly, authorship of multicenter trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship/contributorship.

The group should jointly make decisions about contributors/authors before submitting the manuscript for publication. The corresponding author/guarantor should be prepared to explain the presence and order of these individuals. It is not the role of editors to make authorship/contributorship decisions or to arbitrate conflicts related to authorship.

Contributors Listed in Acknowledgments

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgments section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Editors should ask corresponding authors to declare whether they had assistance with study design, data collection, data analysis, or manuscript preparation. If such assistance was available, the authors should disclose the identity of the individuals who provided this assistance and the entity that supported it in the published article. Financial and material support should also be acknowledged.

Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under such headings as "clinical investigators" or "participating investigators," and their function or contribution should be described—for example, "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," or "provided and cared for study patients." Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, these persons must give written permission to be acknowledged.

1. Davidoff F, for the CSE Task Force on Authorship (2000) Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. *Science Editor* 23:111-119

2. Yank V, Rennie D (1999) Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet*. *Ann Intern Med* 130:661-670

3. Flanagin A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD (2002) Authorship for research groups. *JAMA* 288:3166-3168

The above paragraph is part of: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Available at: <http://www.icmje.org/>. Accessed March 30, 2009

Copyright information

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before (except in form of an abstract or as part of a published lecture, review or thesis); that it is not under consideration for publication elsewhere; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as - tacitly or explicitly - by the responsible authorities at the institution where the work was carried out. The author warrants that his/her contribution is original and that he/she has full power to make this grant. The author signs for and accepts responsibility for releasing this material on behalf of any and all co-authors. Transfer of copyright to Springer becomes effective if and when the article is accepted for publication. After submission of the Copyright Transfer Statement signed by the corresponding author, changes of authorship or in the order of the authors listed will not be accepted by Springer.

The copyright covers the exclusive right (for U.S. government employees: to the extent transferable) to reproduce and distribute the article, including reprints, translations, photographic reproductions, microform, electronic form (offline, online) or other reproductions of similar nature.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

An author may self-archive an author-created version of his/her article on his/her own website. He/she may also deposit this version on his/her institution's and funder's (funder designated) repository, including his/her final version, provided it is not made publicly available until after 12 months of official publication. He/she may not use the publisher's PDF version which is posted on www.springerlink.com for the purpose of self-archiving or deposit.

Furthermore, the author may only post his/her version provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The original publication is available at www.springerlink.com".

The author is requested to use the appropriate DOI for the article (go to the Linking Options in the article, then to OpenURL and use the link with the DOI). Articles disseminated via www.springerlink.com are indexed, abstracted and referenced by many abstracting and information services, bibliographic networks, subscription agencies, library networks, and consortia.

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein. Special regulations for photocopies in the USA. Photocopies may be made for personal or in-house use beyond the limitations stipulated under Section 107 or 108 of U.S. Copyright Law, provided a fee is paid. All fees should be paid to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, Tel.:+1-978-7508400, Fax:+1-978-6468600, <http://www.copyright.com>, stating the ISSN of the journal, the volume, and the first and last page numbers of each article copied. The copyright owner's consent does not include copying for general distribution, promotion, new works, or resale. In these cases, specific written permission must first be obtained from the publisher. The Canada Institute for Scientific and Technical Information (CISTI) provides a comprehensive, world-wide document delivery service for all Springer journals. For more information, or to place an order for a copyright-cleared Springer document, please contact Client Assistant, Document Delivery, CISTI, Ottawa K1A 0S2, Canada (Tel. +1-613-9939251, Fax +1-613-9528243, e-mail: cisti.docdel@nrc.ca).