

**Qual a melhor abordagem terapêutica à
Lesão Renal Aguda
na Unidade de Cuidados Intensivos?**

Ana Sílvia Cunha Coelho

Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, E.P.E.
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Orientadora: Dra. Cristina Miranda
Diretor do Serviço: Dr. Paulo Telles de Freitas

Novembro de 2011

Índice

1. Introdução.....	3
2. Impacto na saúde e nas finanças.....	3
3. Definição de LRA.....	4
4. Abordagem inicial a um episódio de LRA.....	5
5. Abordagem terapêutica.....	7
5.1. O papel dos diuréticos.....	7
5.1.1. A teoria para a utilização de diuréticos.....	8
5.1.2. Qual é a evidência?.....	8
5.1.3. Porquê que os diuréticos não funcionam?.....	9
5.2. TSFR- quando, qual e quanto.....	9
5.2.1. Quando começar diálise?	10
5.2.2. Qual a melhor modalidade de TSFR?	14
5.2.3. Qual deve ser a dose de diálise?	16
5.2.4. Quando devemos parar a diálise?	17
6. O potencial dos novos biomarcadores.....	18
Referências.....	19

1. Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma patologia comum e os estudos epidemiológicos multinacionais registaram um aumento da incidência de aproximadamente 60 para 500 eventos/100,000 habitantes na última década.^{1, 2} Este aumento da incidência reflete uma real evolução epidemiológica mas é também a consequência da introdução de definições de LRA universais e sensíveis, nomeadamente os critérios de RIFLE e AKIN, alertando a comunidade médica para esta patologia.^{3, 4}

A LRA adquirida no Hospital tem valores de incidência superiores aos da adquirida na comunidade, afectando aproximadamente 2 a 10% de todos os doentes admitidos.⁵⁻⁷

Num estudo observacional prospectivo desenvolvido no Hospital Fernando Fonseca (HFF), a LRA adquirida na comunidade foi diagnosticada em 21.1% dos doentes admitidos no Serviço de Urgência.⁸ A magnitude da LRA em contexto de Cuidados Intensivos é ainda maior. Antes de serem aplicados os critérios RIFLE, a prevalência de LRA foi descrita num estudo prospectivo multinacional e multicêntrico entre 1.5 e 24%.⁹ Recentemente, utilizando bases de dados de Unidades de Cuidados Intensivos multicêntricas, a incidência de LRA definida pelos critérios RIFLE e AKIN foi descrita em cerca 35%.^{10, 11}

A importância epidemiológica crescente da LRA, torna essencial uma correta abordagem diagnóstica e terapêutica desta patologia, de forma a melhorarmos o prognóstico dos nossos doentes, optimizando os recursos existentes.

2. Impacto na saúde e nas finanças

Na última década, avanços importantes no tratamento dos doentes de Cuidados Intensivos resultaram num aumento de sobrevivência dos doentes com Lesão Pulmonar Aguda e sepsis. Contudo, apesar de avanços significativos na tecnologia dialítica, nomeadamente com a introdução de terapêuticas de substituição renal contínuas e membranas biocompatíveis, a mortalidade associada à LRA na UCI não diminuiu significativamente.¹⁵

Um grande estudo prospectivo observacional em doentes de UCI de 23 países

registrou uma elevada mortalidade dos doentes com LRA (quase 60%) durante o internamento Hospitalar.⁹ O risco de mortalidade está associado à classe de RIFLE, independentemente na presença de comorbilidades.^{16, 17}

Os efeitos adversos a longo prazo da LRA também são atualmente reconhecidos. Numa grande metanálise de Coca et al, a taxa de mortalidade dos doentes que sobreviviam a uma hospitalização com LRA era de 8.9 mortes/100 pessoas-ano comparada com 4.3 mortes/100 pessoas-ano para doentes sem LRA (RR, 2.59; 95% CI, 1.99 to 3.42).¹⁸

Além disso, vários estudos estabeleceram uma associação positiva entre um episódio de LRA e a progressão a longo prazo para doença renal crónica (DRC), aparentemente relacionada com o grau de gravidade.¹⁸⁻²⁰ No entanto, o impacto na função renal de um episódio de LRA pode ocorrer mesmo nos doentes que não tenham disfunção renal prévia.^{18, 21}

O custo final de um episódio de LRA pode ter um grande impacto no sistema de saúde. Num estudo que incluiu mais de 19.982 doentes hospitalizados, Chertow descreveu que os doentes com LRA tinham um tempo de internamento 3.5 dias mais longo.² Os custos financeiros dos doentes com LRA foram muito superiores aos dos doentes que não desenvolveram LRA.^{2, 22}

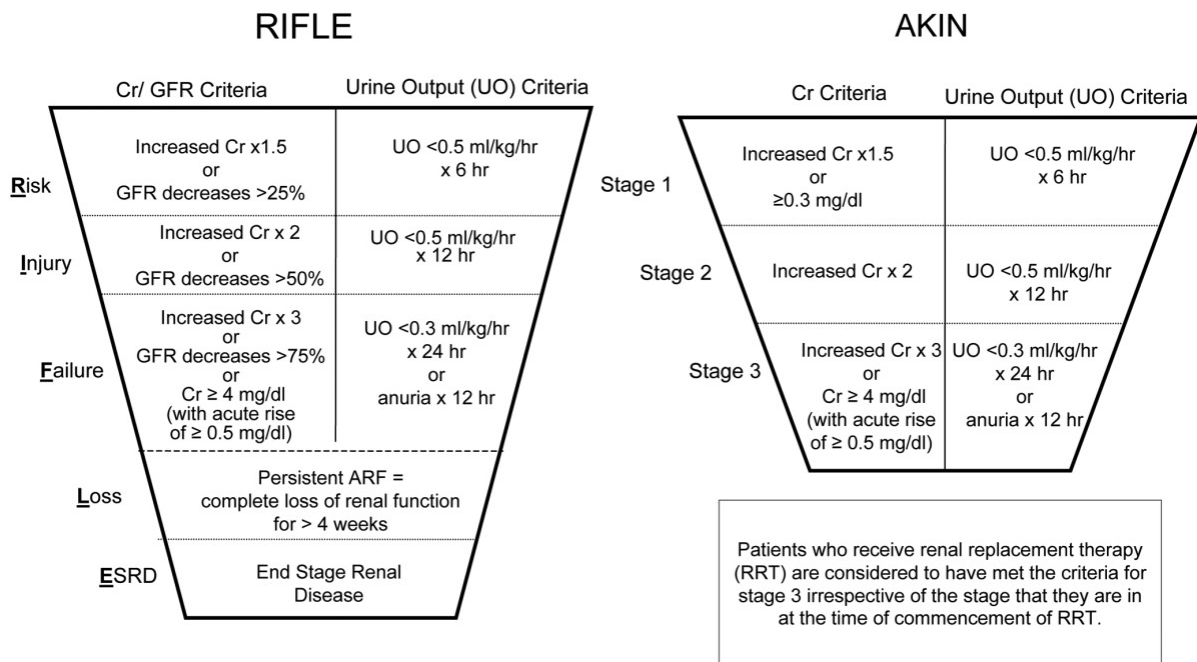
3. Definição de Lesão Renal Aguda

Para que houvesse uniformidade tanto na prática clínica como de investigação, um grupo de especialistas (pertencentes ao *Acute Dialysis Quality Initiative [ADQI] group*) desenvolveu uma nova classificação de LRA: a classificação RIFLE.³ Ela difere das abordagens anteriores ao incluir medidas bioquímicas da função renal e débito urinário como componentes da definição.

A mais recente classificação AKIN é baseada nos critérios RIFLE mas introduziu algumas modificações relevantes.⁴ Primeiro, usa um pequeno valor absoluto de aumento de creatinina para o diagnóstico de LRA em resposta à evidência crescente

da literatura. Segundo, introduz o elemento tempo (48 horas) no diagnóstico. Esta modificação tem o objectivo de se focar em alterações verdadeiramente agudas na função renal, um factor de grande relevância na realização dos estudos clínicos. Por último, elimina as categorias “LOSS” e “FAILURE”. Isto é o reconhecimento de que estas duas categorias representam *outcomes* e portanto, não devem fazer parte do diagnóstico.

Os critérios RIFLE foram validados em vários estudos clínicos em Unidades de Cuidados Intensivos.^{11, 23} Quando comparados ao RIFLE, os critérios AKIN não parecem melhorar significativamente a sensibilidade ou robustez da capacidade preditiva de LRA nas primeiras 24h após a admissão na UCI.²⁴ Apesar de ambos os critérios oferecerem uma classificação universalmente reconhecida de LRA, facilitando a interpretação e comparação de diferentes estudos, eles ainda dependem da creatinina sérica (SCr), um marcador lento e inadequado.



4. Abordagem inicial a um episódio de LRA

A abordagem do doente com LRA deve incluir uma avaliação inicial das causas que contribuíram para a lesão renal. Esta postura é baseada na premissa de que ao

tratarmos a causa da LRA, vamos melhorar a função renal ou pelo menos minorar ou evitar a sua deterioração.

A lesão renal aguda adquirida na comunidade diagnosticada na admissão no Serviço de Urgência (SU) é frequentemente causada por depleção de volume ou diminuição do fluxo sanguíneo renal, enquanto a LRA adquirida no Hospital normalmente acompanha doenças de outros órgãos, complicando o seu tratamento e prognóstico.⁶

Os doentes de Cuidados Intensivos têm mais comorbilidades e uma maior gravidade de doença, muitas vezes com Síndrome de Disfunção Multiorgânica (MODS). A etiologia da LRA nestes doentes é conseqüentemente multifactorial, frequentemente relacionada com a sepsis, alterações hemodinâmicas (ex., choque, síndromes cardio-renal ou hepato-renal) ou utilização de agentes nefrotóxicos (ex., aminoglicosídeos e agentes de contraste com objectivos diagnósticos ou de intervenção).^{9, 25}

No entanto, a sepsis é consistentemente o principal factor contribuinte para a LRA na UCI. Dois estudos multicêntricos apresentaram a sepsis como o principal contribuinte para a LRA em mais de 45% dos doentes.^{26, 27} Por outro lado, 41 a 51% dos doentes sépticos desenvolvem LRA.^{28, 29} A fisiopatologia da LRA séptica é uma relação complexa entre factores hemodinâmicos, reações imunológicas e inflamatórias e mecanismos tubulares pro-apoptóticos.³⁰

Tomando isto em consideração, a diferenciação clássica inicial da LRA em causas pre-renais, renais e pós-renais, é frequentemente adaptada à realidade da UCI.

Apesar de na maioria das situações clínicas a exclusão das causas pós-renais por ecografia ser uma abordagem estabelecida e suficiente, investigações recentes suscitaram dúvidas sobre a sua utilidade em doentes sem história ou sintomas sugestivos de uropatia obstrutiva.³¹

Além disso, a diferenciação entre as denominadas causas “pré-renais” e “renais” é difícil, especialmente porque a hipoperfusão pertence a ambos os grupos e pode coexistir em qualquer estadio de LRA.³¹

Dadas as dificuldades teóricas e práticas no uso desta classificação, alguns autores propõem que estes termos sejam substituídos por “LRA volume dependente” e “LRA volume independente”.³¹

5. Abordagem terapêutica

Na fase inicial da LRA, a otimização dos factores hemodinâmicos e a correção do défice de volume podem ter um efeito benéfico na função renal, ajudar a minimizar a extensão da LRA e potencialmente facilitar a recuperação, diminuindo a probabilidade de sequelas crónicas na função renal.³¹

Contudo, é reconhecido que a precisão necessária para avaliar a necessidade de reposição de volume na LRA aumenta com a gravidade da doença. Por exemplo, em doentes sem cardiopatia que não estejam numa UCI, há um risco baixo associado a terapêutica vigorosa com volume, e uma monitorização clínica simples pode inicialmente ser suficiente (ex., pressão arterial, frequência cardíaca, exame objectivo e medição do débito urinário). No outro extremo do espectro está o doente com LRA e disfunção multiorgânica. Neste contexto, uma terapêutica com volume insuficiente expõe o doente ao risco de hipoperfusão de órgãos vitais, enquanto um volume excessivo pode condicionar disfunção de órgãos por congestão, nomeadamente renal ou pulmonar, agravando a mecânica ventilatória, as trocas gasosas e eventualmente, a recuperação da função pulmonar.³¹

Depois da lesão renal estar estabelecida, houve várias medidas terapêuticas que foram desenvolvidas com o objetivo de reverter ou prevenir o agravamento das lesões renais funcionais e estruturais. Nomeadamente, diuréticos, o bicarbonato, a darbopoetina, o fenodalpam e a dopamina. No entanto, todas as intervenções que não a técnica de substituição da função renal (TSFR) mantêm-se experimentais.³²

5.1. O papel dos diuréticos

Os diuréticos são frequentemente utilizados em contexto de Cuidados Intensivos. Apesar de serem úteis no manejo da sobrecarga hídrica, o seu papel na LRA e na

oliguria, é bastante limitado.

5.1.1. A teoria para a utilização de diuréticos

A razão fisiológica para utilizar diuréticos na LRA prende-se, em primeiro lugar, por estes manterem o débito urinário. Em teoria, o fluxo urinário ajuda a eliminação de detritos, incluindo epitélio desnudado e evita a obstrução tubular e a regurgitação do filtrado glomerular para o interstício renal, o que perpetua a lesão renal.³³

Os diuréticos de ansa também diminuem a necessidade metabólica das células tubulares renais e diminuem o seu consumo de oxigénio. Além disso, reduzem a resistência vascular renal e podem, por conseguinte, aumentar o fluxo sanguíneo renal, possivelmente pela inibição da desidrogenase das prostaglandinas.³³

5.1.2. Qual é a evidência?

Estudos clínicos randomizados e controlados (RCT) que avaliaram o efeito dos diuréticos de ansa em doentes com LRA estabelecida, demonstraram um aumento do débito urinário sem alteração do prognóstico dos doentes (ex., mortalidade, recuperação da função renal ou necessidade de diálise).^{34, 35}

Shilliday desenvolveu um estudo em que 92 doentes com S_{Cr} >2 mg/dL, sem obstrução da via urinária e sem resposta à administração de fluídos, foram randomizados para furosemido, torasemido ou placebo. Apesar dos diuréticos de ansa aumentarem o débito urinário, não houve efeito significativo na recuperação da função renal, na necessidade de diálise ou na mortalidade aos 21 dias.³⁵

Um segundo RCT incluiu 330 doentes que necessitavam de terapêutica de substituição renal (S_{Cr} média >4.5 mg/dL). A administração diária de 25 mg/kg de furosemido endovenoso diminuiu o tempo para atingir uma diurese de 2 L/dia mas não afectou a mortalidade, o tempo em diálise, o número de sessões de diálise ou o tempo para atingir uma S_{Cr} <2.6mg/dL.³⁴

Uma meta-análise de Bagshaw *et al.*, na qual foram revistos 62 estudos, concluiu que os diuréticos de ansa não estavam associados a diminuição da mortalidade ou a uma maior taxa de independência de TSFR. Contudo, o tratamento com diuréticos

estava associado a duração mais curta de TSFR, um tempo mais curto até à diminuição espontânea dos níveis de Scr e a um aumento do débito urinário.³⁶

O SPARK é um estudo atualmente a decorrer desenhado para responder à controvérsia sobre o impacto do furosemido no prognóstico dos doentes com LRA em contexto de Cuidados Intensivos. É um estudo de fase II, randomizado, cego, controlado por placebo, de uma infusão contínua de baixa dose de furosemido titulada para o débito urinário, em doentes com LRA precoce.³⁷

5.1.3. Porquê que os diuréticos não funcionam?

Primeiro, os diuréticos de ansa diminuem o volume circulante efetivo, quer através da venodilatação mediada por prostaglandinas quer pelo aumento das perdas urinárias, potencialmente diminuindo o fluxo renal sanguíneo, e conseqüentemente a taxa de filtração glomerular.³³

Segundo, tem sido sugerido que os diuréticos de ansa promovem a agregação das proteínas de Tamm-Horsfall no lúmen tubular, conseqüentemente agravando em vez de minorarem, a obstrução tubular.³³

Finalmente, os diuréticos de ansa não melhoram o fluxo renal sanguíneo. Isto pode estar relacionado com a incapacidade das prostaglandinas contrariarem os fortes efeitos vasoconstritores da renina, cuja libertação é estimulada pelo furosemido.³³

Portanto, a preponderância da evidência atual sugere que o uso de diuréticos deve ser limitado ao manejo do doente no que respeita a sobrecarga hídrica mas não para o tratamento da LRA ou da oligúria *per si*.

5.2. TSFR na UCI- Quando, qual e quanto

Como dito anteriormente, a TSFR é a única intervenção que está provado que melhore o prognóstico dos doentes com LRA.³²

Contudo, e apesar do seu extenso uso na prática clínica, há incerteza sobre qual a forma mais apropriada de realizar TSFR. Após intenso debate, a opinião corrente é a de que se deve ajustar a terapêutica ao doente, em vez de tentar abordagens

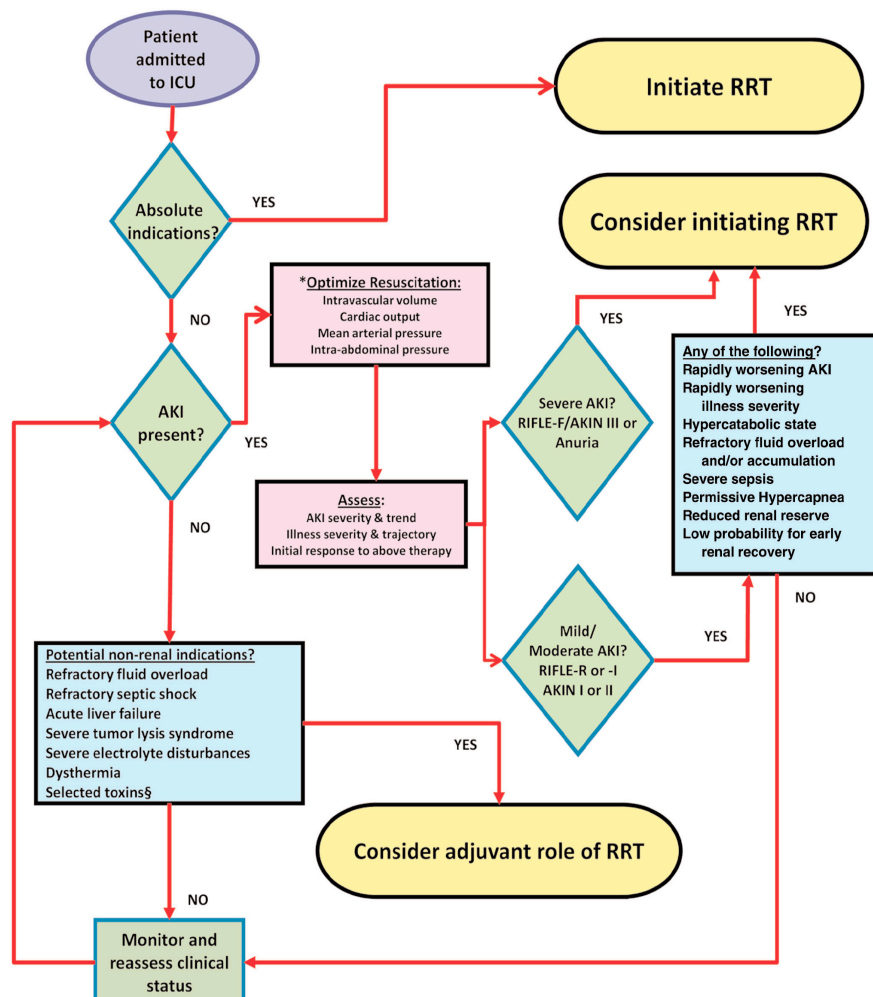
estereotipadas que inapropriadamente tentam encaixar o doente numa terapêutica fixa.

De seguida, sumariza-se a mais recente literatura sobre a prática de TSFR. Segundo o atual estado da arte, não é possível desenvolver algoritmos fixos e objectivos que possam ser aplicados a todos os doentes. No entanto, sugerem-se guidelines gerais para uma prescrição adequada.

5.2.1. Quando começar diálise?

Há uma enorme variação entre médicos e instituições no que diz respeito às indicações e ao momento de início de TSFR na UCI. Muitos factores, nomeadamente relacionados com o doente, o médico e organização logística, estão envolvidos na decisão de iniciar TSFR.³⁸

Em 2009, Bagshaw et al propuseram um algoritmo para o início de TSFR, presumindo que não haja contra-indicações para a mesma (fig. 1).³⁹



Indicações absolutas

Quando um doente tem indicações absolutas ou tradicionais para o início da TSFR, a decisão é bastante simples. Estas indicações foram extrapoladas das que são aplicadas à doença renal crónica, e incluem sobrecarga hídrica refractária à terapêutica diurética, alterações electrolíticas (sobretudo hipercaliémi), complicações urémicas (pericardite ou pleurite), acidose grave (pH <7.20), e ingestão de algumas toxinas específicas como o metanol, o etileno glicol e outros agentes hidrossolúveis.¹⁵

No entanto, dadas as diferenças de catabolismo proteico, dieta, comorbilidades e gravidade da doença, pode ser inapropriado extrapolar as indicações para o início de diálise de um contexto de doença crónica para a LRA.¹⁵ Na UCI, estas podem ser vistas como “terapêutica de resgate”, em que atrasos no início podem ter consequências deletérias para o doente.³⁸

Indicações relativas

Na ausência de indicações absolutas para a TSFR, o doente deve ser avaliado quanto à presença e gravidade da LRA (definida pelos critérios RIFLE/AKIN). A dinâmica de evolução da LRA e/ou da gravidade geral da doença, assim como a presença de comorbilidades, irão influenciar a decisão de iniciar TSFR em fases mais precoces de LRA:

Na presença de LRA grave (RIFLE classe F ou AKIN classe III) e/ou deterioração rápida da função renal, o início da TSFR deve ser considerado, particularmente se não houve resposta à terapêutica inicial.³⁹ No entanto, também é reconhecido que a classificação RIFLE/AKIN não deve ser utilizada de forma isolada na decisão de iniciar TSFR, mas sim em conjunto com os objectivos gerais da terapêutica, pesando outras variáveis clínicas relevantes.³⁹

A decisão de se e quando iniciar TSFR em doentes de Cuidados Intensivos com LRA ligeira-moderada (i.e., RIFLE classe R/I ou AKIN I/II) é muitas vezes a mais desafiante. Nestes casos, a decisão é geralmente multifactorial e não depende de apenas uma indicação.³⁹

As comorbilidades que têm o potencial para acelerar a deterioração da função renal ou agravar as suas complicações, devem ser procuradas e estimular o início mais precoce da LRA:

- Sepsis- Foi reconhecido que os doentes com sepsis beneficiam de terapêutica precoce dirigida, que inclui ressuscitação com volume e corticóides.

A ressuscitação com volume, sobretudo no contexto de LRA com oligúria, pode colocar os doentes rapidamente em sobrecarga hídrica. Mesmo num doente com LRA com resposta aos diuréticos, há uma capacidade diminuída de induzir um balanço hídrico negativo (agravado pelas necessidades obrigatórias de volume sob a forma de antibióticos, agentes vasopressores e nutrição entérica ou parentérica) e que pode ser ainda mais limitado por factores hemodinâmicos (ex., venodilatação) e complicações metabólicas, incluindo hipocaliémia e hiponatrémia. Por conseguinte, a infusão rápida de soluções que contém cloro podem ter um impacto significativo no pH, em particular no contexto de outras intervenções terapêuticas como a hipercápnia permissiva. Além disso, a expansão do volume corporal pela administração de cristalóides pode mascara a gravidade da LRA, ao diluir a creatinina e outros marcadores da função renal.¹⁵

A utilização de corticóides adjuvantes na sepsis grave/choque séptico é comum e pode agravar o catabolismo proteico e a azotémia.³⁹ Desta forma, é provável que os doentes que são tratados com esteróides e têm LRA, tenham um aumento abrupto dos produtos de degradação azotados, que podem resultar em complicações urémicas e diminuir a nossa capacidade de fornecer suporte nutricional. Além disso, os efeitos mineralocorticóides da metilprednisolona, prednisolona ou fludrocortisona irão promover a retenção de fluídos e a sobrecarga hídrica ao aumentar a reabsorção de sódio no tubo distal.¹⁵

- Lesão pulmonary aguda/ Síndrome de stress respiratório agudo- O tratamento padrão para os doentes com lesão pulmonar aguda é usar

volumes correntes na ordem dos 4 a 6 mL/kg de peso ideal com uma pressão de plateau <30 cm H₂O, mantendo uma oxigenação aceitável modulando o PEEP e a fracção de oxigénio inspirado. Contudo, a estratégia ventilatória com baixos volumes pode conduzir à acidémia através da acidose respiratório, a denominada hipercápnia permissiva. No entanto, a hipercápnia permissiva num doente com LRA vai prejudicar significativamente a capacidade do rim regenerar bicarbonato para tamponar a acidémia sistémica e pode precipitar o início precoce de diálise para evitar as complicações de uma acidose metabólica e respiratória mistas.¹⁵

Um balanço hídrico positivo com sobrecarga hídrica evidente, quando refractário a terapêutica médica (i.e., diuréticos), é também uma situação importante onde o início precoce de LRA pode ser benéfico. Uma maior duração de ventilação mecânica, incapacidade de desmame ventilatório, cicatrização tecidual tardia e complicações cardiopulmonares são complicações associados a sobrecarga hídrica.³⁸

- Taxas catabólicas elevadas- ex. choque séptico, trauma grave, queimaduras.
- Patologias prováveis de aumentar a sobrecarga da função renal- ex. hemorragia gastrointestinal, rabdomiólise.

Portanto, a decisão de iniciar TSFR em doentes com LRA sem indicação absoluta é mais provavelmente multifactorial e não baseada num único critério.³⁹

Muitos estudos avaliaram o momento de iniciar TSFR, em que o início “precoce” ou “tardio” foi definido de forma variável: baseado em critérios bioquímicos, critérios de débito urinário ou tempo “porta-diálise”. Uma meta-análise recente sumarizou estes estudos, incluindo 5 controlados e randomizados. A análise não mostrou uma redução significativa da mortalidade com o início precoce de LRA (RR 0.64; 95% CI 0.40, 1.05), não tendo contudo poder estatístico suficiente. Entre os restantes estudos, o início precoce de TSFR pareceu reduzir a mortalidade (RR 0.72; 95% CI

0.64, 0.82). No geral, houve uma forte tendência na direção de um efeito benéfico de início precoce de TSFR.³⁸ Isto parece oferecer alguma justificação para o início “precoce”, ou talvez de uma forma mais correta, “atempado” da TSFR em doentes selecionados com LRA na UCI.³⁹

Numa minoria de doentes que não preenchem os critérios de RIFLE/AKIN para LRA, o papel adjuvante da TSFR, apesar de controverso, pode ser considerada.³⁸

Por exemplo, a hemofiltração com volume elevado foi advogada como terapêutica imunomoduladora potencialmente adjuvante no tratamento do choque séptico refractário por alguns grupos de consenso. Vários pequenos estudos mostraram resultados promissores na melhoria dos parâmetros hemodinâmicos e metabólicos e na sobrevivência.³⁸

A lesão hepática aguda é outra potencial indicação “não-renal” para a TSFR. Esta é caracterizada por uma disfunção hepática grave que contribui para complicações como encefalopatia, colapso cardiovascular, LRA, hemorragia e susceptibilidade a infecção que podem culminar em falência multiorgânica.³⁸

Por último, deve ser reconhecido que a TSFR não é desprovida de risco de consequências adversas, nomeadamente, hipotensão (com exacerbação da lesão renal), hemorragia (dependendo do anticoagulante usado), complicações relacionadas com o catéter de diálise e exposição do sangue do doente a um circuito extracorporeal.³⁸

5.2.2. Qual a melhor modalidade de TSFR?

Quando a TSFR tem de ser realizada, o clínico tem várias opções: diálise peritoneal, técnica de substituição renal contínua (CRRT), hemodiálise intermitente (IHD) ou diálise diária mantida de baixa eficiência (SLED). A diálise peritoneal é raramente uma modalidade de escolha na UCI, sobretudo por razões práticas e logísticas e por isso não será mais abordada nesta revisão.

A IHD é realizada usando um acesso venovenoso por algumas horas com intervalos

variáveis (tipicamente 4 horas, 3 ou 4 vezes por semana).⁴⁰

A CRRT é realizada continuamente (i.e., aproximadamente 24 horas por dia) através de um acesso arterio-venoso ou venovenoso, usando débitos de fluxo sanguíneo muito inferiores comparados com a IHD, e por isso melhor tolerados hemodinamicamente.⁴⁰

O SLED é uma submodalidade da hemodiálise intermitente cuja duração de diálise é estendida (6-12 horas), permitindo uma remoção mais gradual do fluído e solutos.⁴⁰

Vários estudos foram realizados com o objectivo de responder à questão sobre a melhor modalidade de TSFR na UCI.

Em 2001, Mehta et al publicou um estudo com 166 doentes randomizados a CRRT ou IHD. Apesar da mortalidade bruta ter sido superior nos doentes que realizaram CRRT, quando os dados foram ajustados ao APACHE, insuficiência hepática e índice de insuficiência de órgão, não foi encontrada diferença de mortalidade entre os dois grupos. De relevo, a recuperação renal completa foi mais comum nos doentes em IHD.⁴¹

De facto, uma revisão de Neesh Pannu et al identificou 9 RCTs que compararam a CRRT com IHD. Quando o último *follow-up* de cada estudo foi considerado, o risco relativo de morte no grupo que efetuou CRRT foi não significativo quando comparado com a IHD.⁴⁰

Mais recentemente, o estudo Belga SHARF confirmou estes resultados ao randomizar 316 doentes para IHD ou CRRT. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de mortalidade, estadio de DRC à data da alta ou duração de internamento no Hospital ou na UCI.⁴²

Dois estudos RCT compararam o SLED (6-11 h/d; 6-7 d/sem) com uma modalidade continua (hemofiltração venovenosa continua ou hemodiálise) no que respeita aos marcadores de prognóstico de estabilidade hemodinâmica e clearance urémica.^{43, 44}

Não foram encontradas diferenças, embora o poder estatístico fosse baixo. Não

existem ainda estudos que tenham comparado o SLED com a hemodiálise intermitente convencional.

Em conclusão, não há evidência que quer a CRRT ou a hemodiálise intermitente sejam superiores no que respeita a diminuição de mortalidade, utilização de recursos, ou ao risco de dependência crónica de diálise em doentes com LRA. Portanto, dada a inexistência de um benefício claro de uma modalidade em detrimento de outra, e dado o custo significativamente inferior da IHD, esta modalidade deve ser utilizada sempre que possível.

5.2.3. Qual deve ser a dose de diálise?

Antes de determinar que dose queremos prescrever, é importante clarificar como é que definimos dose.

A clearance de ureia é amplamente utilizada para quantificar a dose da diálise crónica e é tentador usar técnicas semelhantes para quantificar a dose da hemodiálise intermitente aguda. Contudo, doentes com LRA são frequentemente catabólicos e têm quantidades variáveis de volume líquido, o que viola as premissas nas quais se baseia o cálculo de dose da diálise crónica.

Como não há consenso em relação à forma de calcular a dose da hemodiálise intermitente, esta é muitas vezes prescrita em termos de duração (horas de tratamento, tipicamente 4 a 6 horas); frequência (tipicamente 3 a 7 tratamentos por semana) e débito de fluxo sanguíneo (150 a 400 mL/min).

Como a ureia equilibra rapidamente através da membrana de diálise, a clearance de ureia na CRRT é essencialmente equivalente ao volume do efluente dialisado (incluindo o volume ultrafiltrado. Portanto, a dose da CRRT é normalmente expressa em mL/kg por hora de efluente.⁴⁰

Num estudo Norte-Americano de mais de 1000 doentes com LRA, estes foram randomizados em diálise de alta intensidade (hemodiálise intermitente/ SLED 6

vezes/sem ou CVVHDF 35 ml/kg/h) ou diálise de baixa intensidade (hemodiálise intermitente/SLED 3vezes/sem ou CVVHDF 20ml/kg/h). Não houve diferenças significativas na mortalidade ou morbidade, incluindo na recuperação da função renal. Contudo, o grupo de diálise de alta intensidade teve mais complicações.⁴⁵

Num estudo Europeu observacional prospectivo mais recente, que incluiu mais de 500 doentes de UCI, estes foram divididos em diálise de alta intensidade (CRRT>35 mL/kg/h ou IHD 6 vezes/sem) ou baixa intensidade (CRRT<35mL/kg/h ou IHD<6vezes/sem). Apesar dos doentes no grupo de diálise de alta intensidade terem tido uma estadia mais curta e menos dias de ventilação mecânica, não se observaram diferenças na sobrevida.⁴⁶

O estudo da Austrália e Nova Zelândia confirmou estes resultados. Foram randomizados 1508 doentes em alta intensidade HDFVVC 40ml/kg/h e baixa intensidade HDFVVC 25ml/kg/h. Não houve vantagem de nenhum dos grupos em termos de sobrevida. Contudo, numa subanálise, os doentes sépticos e com DRC no grupo de diálise de alta intensidade tiveram uma vantagem significativa em termos de mortalidade. Por outro lado, os doentes com índice SOFA cardiovascular de 3 ou 4 antes da randomização, sobreviveram mais no grupo de diálise de baixa intensidade.⁴⁷

Portanto, parece sensato prescrever uma dose de 25-30 ml/kg/h na CRRT e 3 vezes/sem na hemodiálise intermitente/SLED.

5.2.4. Quando devemos parar a diálise?

Uma análise post-hoc do estudo BEST foi realizada para tentar responder à pergunta de quando deve ser parada a TSFR em doentes com LRA na UCI. Uma análise de regressão logística para a descontinuação bem sucedida da TSFR identificou o débito urinário (durante as 24h antes de parar a TSFR: OR 1.078 por cada aumento de 100 ml/dia) e creatinina (OR 0.996 por cada aumento de 1 mmol/l) como preditores significativos. A capacidade preditiva do débito urinário foi negativamente afectada pela utilização de diuréticos.⁴⁸

Contudo, há pouca informação sobre os factores que consistentemente conseguem

prever se irá ocorrer recuperação da função renal em doentes com LRA na UCI, e se esta possibilidade pode ser modificada por um início precoce de TSFR.³⁹

6- O potencial dos novos biomarcadores

Vários novos biomarcadores têm sido alvo de muitos estudos básicos e clínicos na última década. Alguns dos resultados mais promissores foram obtidos com a cistatina C, o NGAL, o KIM1, o IL-8, e muitos outros estão ainda a aguardar validação.

O biomarcador ideal para a LRA iria ajudar o clínico não só através de um diagnóstico correto e precoce, como também na estratificação do risco destes doentes ao prever a necessidade de TSFR, a duração da LRA, o tempo de internamento e a mortalidade. Assim, seria possível controlar melhor os recursos existentes, manejar de forma correta os fluídos e diuréticos e iniciar e interromper a TSFR na altura correta. Além disso, um diagnóstico precoce abriria a possibilidade de intervir na estreita janela terapêutica da LRA. Talvez isso ajudasse a explicar a razão pela qual vários fármacos que funcionam em modelos animais de LRA, tiveram resultados desapontantes em ensaios clínicos.^{49, 50}

Por último, os biomarcadores podem potencialmente ajudar a prever o prognóstico dos doentes com LRA e, por conseguinte, ajudar a definir a melhor estratégia de *follow-up* para cada doente.

Por conseguinte, a procura por um biomarcador que nos ajude a melhorar o prognóstico dos doentes com LRA continua, e será certamente recompensador!

References

- 1- Hsu C-y, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72:208-212.
- 2- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2265-3370.
- 3- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) *Crit Care.* 2004;8:R204-R212.
- 4- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- 5- Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50:811-818.
- 6- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-936.
- 7- Liangos O, Wald R, O’Bell JW, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:43-51.
- 8- Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1745-1754.
- 9- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-818.
- 10- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:1692-1702.
- 11- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1203-1210.
- 12- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10:R73.
- 13- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83:65-71.
- 14- Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:533-536.
- 15- Liu KD, Matthay MA, Chertow GM. Evolving Practices in Critical Care and Potential Implications for Management of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:869-873.
- 16- Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol.* 2004;144:1-11.
- 17- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1913-1917.

- 18- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:961-973.
- 19- Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;76:893-899.
- 20- Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3859-3866.
- 21- Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:345-352.
- 22- Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1049-1057.
- 23- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, Nahas AME. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1038-1048.
- 24- Bagshaw SM, George C, R RB. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1569-1574.
- 25- Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC, et al. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit--a homogeneous population? *Crit Care.* 2006;10:R68.
- 26- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431-439.
- 27- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:293-299.
- 28- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-353.
- 29- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:904-909.
- 30- Ricci Z, Ronco C. Pathogenesis of Acute Kidney Injury During Sepsis. *Curr Drug Targets.* 2009;10:1179-1183.
- 31- Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and Initial Management of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:962-967.
- 32- Pickering JW, Endre ZH. Secondary prevention of acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;15:488-497.
- 33- Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *minerva anesthesiol.* 2009;75:251-257.
- 34- Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-Dose Furosemide for Established ARF: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:402-409.

- 35- Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2592-2596.
- 36- Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007;9:60-68.
- 37- Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, Bellomo R. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials*. 2010;11:50.
- 38- Cruz DN, Ricci Z, Bagshaw SM, et al. Renal Replacement Therapy in Adult Critically Ill Patients: When to Begin and When to Stop. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2010;165:263-273.
- 39- Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RN, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13:317.
- 40- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal Replacement Therapy in Patients With Acute Renal Failure. *JAMA*. 2008;299(7):793-805.
- 41- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001;60:1154-1163.
- 42- Lins RL, Elseviers MM, Niepen PVd, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:512-518.
- 43- Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:342-349.
- 44- Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs*. 2004;27:371-379.
- 45- Network TVNARFT. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.
- 46- Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13:
- 47- Investigators TRRTS. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-1638.
- 48- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37:2576-2582.
- 49- Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial. *Kidney Int*. 2010;77:1020-1030.
- 50- Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:26-34.