Insuficiência renal aguda, aspectos epidemiológicos e resultados a curto e a longo prazo

Fernando Santos¹

RESUMO

A IRA é uma síndrome complexa, que varia sua frequência, a depender dos critérios utilizados, assim como da população estudada. Mas, definitivamente, apresenta uma curva de ascensão ao longo dos anos. A IRA é um fator de risco independente para o aumento da morbidade e mortalidade no curto e longo prazo. A IRA a longo prazo aumenta a frequência da DRC e a mortalidade dos pacientes, mesmo quando a função renal é recuperada rapidamente. E quanto mais grave o paciente, maior a incidência e importância da IRA nos desfechos negativos. O impacto da IRA também está associado a sua gravidade, aumentando progressivamente as taxas de complicação das formas leves às formas mais graves, situação onde é necessária a terapia substitutiva renal. Este grupo mais grave apresenta uma mortalidade de duas a três vezes maior que aqueles com as formas mais brandas. Portanto, a IRA deve estar no foco de atenção de todo profissional que assiste particularmente aos grupos de riscos, buscando preveni-la, identificá-la precocemente e instituir o pronto tratamento para melhorar os resultados a curto e longo prazo.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) surgiu como um importante problema de saúde pública, que afeta milhões de pacientes em todo o mundo e leva à diminuição da sobrevida e ao aumento da progressão da Doença Renal Crônica (DRC). A IRA é uma síndrome complexa, caracterizada pela rápida redução da função renal, tendo múltiplos fatores etiológicos, com significativa prevalência tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento.¹ Contudo, há uma grande variabilidade na incidência da IRA que está associada a diferentes características das populações estudadas, causas de IRA, e aos critérios diagnósticos utilizados.²

As consequências de um episódio de IRA não limitam-se apenas a efeitos na mortalidade a curto prazo, mas a significativas repercussões a longo prazo, reduzindo a sobrevida com o aumento na taxa de mortalidade e, conseqüentemente um importante impacto no custo do tratamento desses pacientes.³ A IRA está associada a um mal prognóstico, sendo a mortalidade maior nos casos de IRA adquirida durante a internação do que na IRA advinda da comunidade.⁴ A IRA tem uma associação independente com a mortalidade a longo prazo.⁵ E, analisando a recuperação da IRA, vemos que 41% desses pacientes não recuperam plenamente a função renal até o momento da alta hospitalar⁶ e a evolução para DRC ocorre em 24,6% dos pacientes num seguimento de 3 anos⁷, estando também associada a maior tempo e custo do internamento hospitalar⁸. Mesmo com os avanços diagnósticos e terapêuticos na abordagem da IRA, sua incidência vem aumentando no decorrer dos anos. E ter uma população mais envelhecida e com múltiplas comorbidades, que tem maior risco para desenvolver IRA, torna necessária a busca de sistemas cada vez melhores de definição e classificação da IRA, possibilitando uma abordagem mais precisa para a melhora dos resultados.⁹ Em países de alta renda, o paciente típico com IRA tem idade ≥ 65 anos e tem comorbidades como DRC, diabetes mellitus ou doença cardiovascular. E quando internam, desenvolvem IRA como uma complicação da doença ou do procedimento usado para diagnosticar ou tratar (como a administração de meio de contraste iodado para uma tomografia computadorizada (TC) ou angiografia coronariana, uso de antibióticos nefrotóxicos ou cirurgia de grande porte).¹⁰

DEFINIÇÃO DE IRA

A diversidade de critérios para identificação e classificação da IRA tornou imprescindível a criação de critérios padronizados para definir e estratificar a IRA, pos-

sibilitando correlacionar os múltiplos estudos existentes sobre a IRA. E assim surgiu o RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-Stage Kidney Disease), publicado em 2004¹¹, o AKIN (Acute Kidney Injury Network), publicado em 2007¹², e mais recentemente o grupo de trabalho do KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) em 2012¹³, que simplificou e integrou ambos os critérios de diagnósticos e de classificação com a proposta de ser um sistema melhor para iden-

tificação e classificação da IRA, conforme a tabela 1. Assim, IRA é definida como um aumento de Creatinina sérica (sCr) de pelo menos 0,3 mg / dL em 48h, ou um aumento de sCr para mais de 1,5 vez do nível basal, o que é conhecido ou presumido ter ocorrido nos últimos 7 dias, ou débito urinário, diminui para menos de 0,5 mL / kg / h por 6h. A estratificação da IRA, de acordo com o KDIGO, segue as etapas dos critérios AKIN, exceto pela simplificação do estágio 3.¹⁴

Tabela 1 - Classificações Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-Stage Kidney Disease (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, e *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*

Classes/ Estágios	sCr/TFG			DU		
	RIFLE	AKIN	KDIGO	RIFLE	AKIN	KDIGO
Risco/1*	↑sCr X 1.5 ou ↓TFG > 25%	↑sCr ≥1 26.5 μmol/L (≥10.3 mg/dL ou ↑sCr ≥150 a 200% (1.5 a 2X)	↑sCr ≥26.5 μmol/L (1≥0.3 mg/dL) ou ↑sCr ≥150 a 200% (1.5 a 2X)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)
Injúria/2*	↑sCr X 2 ou ↓ TFG > 50%	↑sCr > 200 a 300% (>2 a 3X)	↑sCr > 200 a 300% (>2 a 3X)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)
Falência/3*	↑sCr X 3 ou ↓TFG >75% ou se sCr basal ≥353.6 μmol/L (1≥4 mg/dL) ↑sCr > 44.2 μmol/L (>0.5 mg/dL)	↑sCr >300% (>3X) ou se sCr basal ≥ 353.6 μmol/L (1≥4 mg/dL) ↑sCr ≥ 44.2 μmol/L (10.5 mg/dL) ou início TRS	↑sCr > 300% (>3X) ou se ↑sCr para ≥ 353.6 μmol/L (1≥4 mg/dL) ou início TRS	<0.3 mL/kg/h (>24 h) ou anúria (>12 h)	<0.3 mL/kg/h (>24 h) ou anúria (>12 h)	<0,3 mL / kg / h (24 h) ou anúria (12 h) ou TFG <35 mL / min / 1,73 m2 em pacientes < 18 anos

Adaptado de Gameiro et. al. J Clin Med. 2018;7(10):30714

Gameiro e colaboradores¹⁴ compararam estudos utilizando as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO. Alguns estudos encontraram resultados similares quanto à incidência da IRA, comparando os três sistemas¹⁵⁻¹⁸, enquanto em outros o KDIGO foi superior na identificação da IRA ao considerar as alterações no débito urinário como indicativos da IRA.^{19,20} A importância de se levar em conta o débito urinário e não só as alterações da creatinina sérica (sCr) na definição da IRA fica clara no estudo feito por Koeze e colaboradores que descreveram o aumento na incidência de IRA de 15-35%, 21-38% e 20-38% pela classificação RIFKE, AKIN e KDIGO respectivamente, ao adicionar os critérios de débito urinário às alterações da sCr.¹⁹ Comparando vários estudos quanto à avaliação prognóstica e de mortalidade, demonstram que o KDIGO tem melhor acurácia²¹⁻²⁵ e, assim, teoricamente, seria um melhor sistema para diagnóstico, classificação e prognóstico que os anteriores.¹⁴ No entanto, como observado na diretriz KDIGO,

esses critérios informam, mas não substituem, o julgamento clínico. Testes adicionais, como exames de sedimentos urinários, exames de sangue e ultrassonografia renal, podem ser usados para determinar a causa da IRA.¹⁰

O diagnóstico da IRA, a partir dos critérios atuais pelos níveis de creatinina sérica e variações no débito urinário é um diagnóstico tardio, há outros biomarcadores mais precoces, tais como a neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2), insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) and chitinase 3-like protein 1, que já indicam a redução da função renal na ausência de qualquer outra evidência de IRA.¹⁴ O aumento dos níveis de biomarcadores, tais como TIMP2 e IGFBP7, em pacientes com uma doença renal subjacente que comprometa a reserva funcional renal é um forte preditor de IRA superposta à DRC²⁶, visto que os biomarcadores detectam episódios de IRA que muitas vezes serão se-

guiados de aumento na creatinina sérica (sCr) em pacientes com uma doença renal subjacente, enquanto em um indivíduo saudável, frequentemente se mantém subclínica, sem ter um aumento detectável na sCr.¹⁴

DISTRIBUIÇÃO DA IRA

Estudos nos Estados Unidos e Inglaterra descreveram um aumento crescente no número de pacientes hospitalizados requerendo diálise (Figuras 1 e 2, respectivamente).²⁷⁻²⁸ De 2000 a 2009, houve nos Estados Unidos 1,09 milhão de hospitalizações, com altas taxas de eventos adversos durante a hospitalização e após a alta hospitalar. O desenvolvimento da IRA com necessidade de diálise está associado ao contexto de idade avançada, presença de sepse, insuficiência cardíaca, sexo masculino, submeter-se a cateterismo cardíaco e uso de ventilação mecânica.^{27,29} O número de hospitalizações aumentaram de 63.000 para 164.000 no período de 2000 a 2009 (figura 1). E a incidência de IRA necessitando de diálise aumentou de 222 para 533 casos/milhões de pessoas/ano nos Estados Unidos.²⁷ Na Inglaterra, a incidência de IRA requerendo diálise aumentou de 15,9 casos por milhão de pessoas em 1998-1999 para 208,7 casos por milhão de pessoas em 2012-2013.²⁸

Figura 1 - Figura 1. Incidência populacional de IRA com necessidade de diálise nos Estados Unidos de 2000 a 2009 (contagem absoluta e taxa de incidência por milhão de pessoas/ano). As barras representam 95% de IC para as taxas de incidência. O número de casos de IRA com necessidade de diálise aumentou de 63.000 em 2000 para quase 164.000 em 2009; a incidência da população aumentou 10% ao ano, de 222 para 533 casos / milhões de pessoas-ano.

Adaptado de Hsu et al. J Am Soc Nephrol. 2013;24(1):37–42²⁷

Figura 2 - Número absoluto de casos e incidência populacional de lesão renal aguda com necessidade de diálise em Englad de 1998 a 2013.

Adaptado de Kolhe et al. Kidney Int. 2015;88(5):1161–9²⁸

Susantitaphong e colaboradores³⁰ em uma meta-análise avaliaram 312 estudos com pacientes hospitalizados em diversos países. A incidência agrupada da IRA, quando baseada em critérios gerais, foi de 10,7%. Mas quando restrita a 154 estudos que utilizaram uma definição de IRA KDIGO – equivalente à incidência agrupada da IRA –, foi de 23,2%, sendo de 21,6% em adultos e 33,7% em crianças. Uma baixa incidência agrupada de 5% (95% IC, 3,4 a 7,1) foi observada em um pool de 130 estudos utilizando outros critérios clínicos para definição de IRA e de 2,9% (95 IC, 2,3 a 3,7) em um pool de 28 estudos utilizando códigos administrativos para definição de IRA. A incidência agrupada foi de 11,5%, 4,8% e 4% para os estágios I, estágio II e estágio III, respectivamente (Figura 3). A incidência agrupada de IRA necessitando de diálise foi de 2,3%. As maiores taxas estavam entre os pacientes internados em unidades de terapia intensiva e após cirurgia cardíaca.

Figura 3 - Taxa de incidência agrupada de IRA em estudos que usaram a definição de IRA e sistema de estadiamento baseados em creatinina sérica equivalente

a KDIGO, ou exigência de diálise. Alguns estudos e pacientes estão incluídos em mais de uma categoria. KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes ; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

Adaptado de Susantitaphong et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1482–93³⁰

RECUPERAÇÃO DE FUNÇÃO RENAL

Embora recentemente pensássemos que os sobreviventes de um episódio de IRA frequentemente recuperariam a função renal, dados cumulativos de estudos na última década confirmaram a associação da IRA com o aumento do risco de dano renal permanente, com subsequente desenvolvimento de DRC e Doença Renal Terminal (DRT).³¹⁻³³ Diversos estudos demonstram que após um episódio de IRA, a não recuperação da função renal traz repercussões a longo prazo para os pacientes.^{7,19,34-36} Recentes estudos epidemiológicos têm demonstrado que a proporção de pacientes com DRC que tiveram a IRA como fator que acelerou a evolução para DRT é subestimada.³¹

O padrão de recuperação da IRA depende da população do estudo e das definições aplicadas. O uso de uma definição mais estrita de recuperação da IRA reduz substancialmente a proporção de recuperação completa, em detrimento de uma recuperação parcial. A recuperação da DRA, especialmente das formas mais graves, aumenta marcadamente quando apenas os sobreviventes são considerados.³⁷ Há diversos critérios para recuperação de função renal após a IRA. Não há consenso sobre a definição de recuperação de função renal, os mais frequentemente utilizados são o retorno da creatinina ao valor basal ou sua normalização e o desmame da diálise, levando a diferentes taxas de prevalência de recuperação da função renal na literatura.^{3,33,38}

Tratando-se da disfunção renal, podemos ter um espectro contínuo, que vai desde a lesão renal plenamente e imediatamente reversível, até a lesão renal persistente irreversível levando à DRC. A IRA é uma redução abrupta da função renal enquadrada pelos critérios KDIGO, podendo perpetuar-se por 7 dias ou menos. Mantendo-se além dos 7 dias, teremos o contexto de Doença Renal Aguda (DRA), podendo persistir até 90 dias ou menos. E se mantém-se sem recuperação da função renal, passa a ser conceituada como Doença Renal Crônica, onde a lesão renal inicial pode levar à lesão renal persistente. Para pacientes com DRC preexistente, o evento IRA pode ser sobreposto à DRC, com DRA existindo em um contexto de DRC, e

neste contexto figuram como pacientes de alto risco de progressão da doença renal (Figura 4).³⁹

Figura 4 - O contínuo de lesão renal aguda (IRA), doença renal aguda (DRA) e doença renal crônica (DRC).

Adaptado de Acute Dialysis Quality Initiative 16 Nature Reviews³⁹

Não existe uma definição padronizada de recuperação de IRA ou DRA. E apenas alguns estudos avaliaram a trajetória de recuperação de IRA ou DRA entre pacientes que não estão em diálise. O uso da sCr é limitado para avaliar a recuperação da IRA, visto que dados observacionais indicam que a IRA está associada a um risco aumentado de DRC, mesmo quando acompanhada por um aparente retorno completo da creatinina sérica aos níveis basais com menos de dois dias.^{40,41} Definições de recuperação da função renal tomando por base não necessitar manter-se em hemodiálise após a alta hospitalar superestimam a prevalência da recuperação da função renal, pois não incluem aqueles pacientes que não necessitaram de Terapia Renal Substitutiva (TRS), mesmo que tenham perdido mais de 50% da função renal.⁴²

Um esquema que se alinhe e integre as categorias KDIGO para IRA e forneça uma estrutura simples e traduzível para determinar os pontos de transição para os resultados durante a DRA e no final dos 90 dias seria ideal. Nesse sentido, a Iniciativa de Qualidade de Doenças Agudas (ADQI), que propõe mapear as categorias de estágio do KDIGO AKI para o estadiamento da DRA, com o objetivo de definir a gravidade da DRA e oferecer uma estrutura para desfechos específicos do rim ao longo de uma linha do tempo de 90 dias (Figura 5), estágio 0 DRA representa uma recuperação parcial do IRA. O estágio 0C inclui pacientes para os quais os níveis de creatinina sérica são mais altos que os do período basal, mas dentro

de 1,5 vez o nível basal. O estágio 0B inclui pacientes cuja creatinina sérica retornou aos níveis basais, mas que ainda apresentam evidências de dano renal, lesão ou perda de reserva renal. O estágio 0A inclui aqueles pacientes que tiveram um episódio de IRA e retêm um risco de eventos a longo prazo, sem marcadores estruturais ou de dano para a DRA. Pacientes cujo nível de creatinina sérica não retornou ao valor basal e que têm evidências contínuas de dano renal e/ou lesão são denominados estágio 0B/C. As melhorias na função renal e/ou resolução no dano renal seriam caracterizadas por uma diminuição no estágio de DRA (ex.: uma mudança do estágio 3 de DRA para o estágio 2 ou inferior). Contudo, no contexto da insuficiência renal, ainda contém situações que não são contempladas por estes critérios.^{39,41} A gravidade da IRA determina significativamente a extensão da recuperação.^{43,44} A recuperação incompleta da função renal é caracterizada por fibrose intersticial persistente e inflamação, mesmo na ausência de doença renal prévia. Fibrose intersticial tubular persistente é o correlato patológico da perda de função renal.^{43,45}

Figura 5 - Interação entre Insuficiência renal aguda (IRA), doença renal aguda (DRA) e doença renal crônica (DRC).

Adaptado de Acute Dialysis Quality Initiative 16 Nature Reviews³⁹

Muitos aspectos envolvendo a TRS influenciam na recuperação renal, como o tempo de diálise e a modalidade. A influência da modalidade de substituição renal na recuperação da função renal em pacientes pós-IRA foi examinada por duas metanálises de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Comparando Terapia de Substituição Renal Contínua (TRSC) e Terapia Renal Substitutiva Intermitente (TRSI) para medir a recuperação renal em pacientes com IRA sugeriram melhor recuperação (simplesmente definida como dependência de diálise) entre pacientes com TRSC, em estudos observacionais, mas não em ensaios clínicos randomizados.^{46,47} Wald

et. al. analisaram uma coorte de 2.004 sobreviventes de TRSC e 2.004 sobreviventes de TRSI e os acompanharam por uma média de 3 anos. A dependência da terapia renal substitutiva, que se estendeu por mais de 90 dias, foi significativamente menor entre os receptores de TRSC com IRA. No entanto, o risco de morte não foi significativamente diferente entre esses dois grupos. Embora estudos retrospectivos pareçam favorecer a TRSC como a modalidade que melhora a probabilidade de recuperação pós-IRA, os estudos clínicos randomizados não demonstram uma diferença significativa entre a TRCS e a TRSI.⁴⁸ Embora não haja evidências suficientes para afirmar inequivocamente que as TRSC são preferíveis às terapias dialíticas intermitentes para preservação da função renal, podemos afirmar que elas não parecem causar uma maior incidência de dependência de diálise pós-IRA.⁴⁹

REPERCUSSÕES DA IRA

A IRA é a causa mais comum de disfunção orgânica em pacientes adultos criticamente doentes, com a incidência de 34% e taxas de mortalidade tão elevadas quanto 62%, conforme a severidade da IRA⁵⁰. E um único episódio de IRA está independentemente associado a um aumento na mortalidade 10 anos depois.³ Há uma significativa associação entre o grau de severidade da IRA e o aumento na mortalidade, onde mesmo pequenas elevações na sCr se correlacionam com maior incidência de efeitos adversos.^{35,51} A IRA está associada a um mal prognóstico, sendo a mortalidade maior nos casos de IRA adquirida durante a internação do que na IRA advinda da comunidade.⁴ Pequenas alterações nos níveis da sCr (tão pequenos quanto 0,25mg/dl) estão associados com o aumento na mortalidade a curto prazo.^{52,53}

Na última década, a IRA tem emergido como um processo de doença sistêmica, com resultados potencialmente graves a curto e longo prazo (Figura 6). A grande maioria dos estudos clínicos em IRA foca primariamente os efeitos a curto prazo, referentes a complicações decorrentes da IRA, que ocorrem durante o período de hospitalização, visto que a rápida deterioração da função renal leva à acidose metabólica, hipercalemia e sobrecarga volêmica, que comumente respondem bem à TRS⁵⁴, entretanto todos esses efeitos a curto prazo não são suficientes para justificar os efeitos drásticos da IRA na morbidade e mortalidade dos pacientes.⁵⁵ Contudo, o acúmulo de “toxinas urêmicas” tem sido discutido como fator a contribuir para aumentar a mortalidade associada à IRA.^{55,56}

Figura 6 - A Insuficiência renal aguda (IRA) pode ter consequências imediatamente reconhecíveis, bem como consequências menos visíveis ou retardadas. A sobrecarga de fluido e as anormalidades eletrolito/ácido-base representam consequências bem conhecidas e facilmente reconhecíveis da IRA. Ao contrário, a imunidade inata prejudicada e a doença renal crônica não se manifestam imediatamente.

Adaptado de Singbartl et al. *Kidney Int.* 2012;81(9):819–25⁵⁷

Na IRA enquanto doença sistêmica, há uma associação com uma maior incidência de infecções e o desenvolvimento de sepse, que por sua vez leva também à piora da função renal.⁵⁸ Dados experimentais, bem como alguns estudos, têm revelado importantes interações entre IRA e imunidade inata, a diminuição no clearance de citocinas e estímulo à produção de citocinas renais, assim levando a um aumento prolongado dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no contexto de processos inflamatórios agudos, e também prejudica etapas cruciais na cascata de recrutamento de leucócitos.⁵⁵ Estudos sugerem que a IRA isquêmica leva à maior necessidade de ventilação mecânica, mesmo sem oligúria, pelo aumento na permeabilidade vascular, levando a edema intersticial com expressão de mediadores pró-inflamatórios, moléculas de adesão leucocitária e infiltração intersticial por leucócitos e macrófagos.⁵⁹⁻⁶¹ Achados similares pela resposta inflamatória foram encontrados no coração, cérebro, fígado e intestinos, com aumento da permeabilidade vascular e da taxa de apoptose^{59,62,63}. Nesse contexto, o aumento das citocinas tem sido correlacionado como fator para lesões de outros ór-

gãos na IRA por um processo subjacente similar ao stress cirúrgico.⁵⁵

REPERCUSSÕES DA IRA A LONGO PRAZO

Estudos observacionais de pacientes críticos com IRA grave em TRS relataram taxas de dependência de diálise no momento da alta hospitalar entre 13 e 29%.⁶⁴⁻⁶⁶ Cacao e colaboradores descreveram a incidência de DRC de 25,8 por 100 pessoas-ano e de DRT de 8,6 por 100 pessoas-ano. Os pacientes com IRA apresentaram maior probabilidade para desenvolver DRC (Odds ratio ajustada agrupada 8,8), DRT (Odds ratio ajustada agrupada 3,1) e mortalidade (Odds ratio ajustada agrupada 2,0), em comparação com pacientes sem IRA.³² Um episódio de IRA necessitando de TRS está associado com um aumento de 28 vezes no desenvolvimento de DRC e um aumento de duas vezes na mortalidade, quando comparados com pacientes que não tiveram IRA, necessitando de TRS.⁶⁷ O aumento da probabilidade de não recuperação da função renal, e progressão para DRT após IRA, está associado à idade avançada, gravidade da DRC preexistente, presença de comorbidades, tais como diabetes mellitus e hipertensão arterial, dentre outras, gravidade da IRA, número de episódios de IRA, início tardio da TRS e TRS intermitente.^{27,32,68-71}

Schetz e colaboradores³⁷ examinaram a taxa de recuperação e desfechos renais entre 1.310 pacientes com IRA, dos quais 977 sobreviveram à hospitalização. Esses pacientes foram extraídos de um estudo randomizado, que examinou os efeitos da nutrição parenteral entre agosto de 2007 e novembro de 2010. De acordo com a classificação KDIGO, os sobreviventes de IRA tiveram recuperação completa de 79,4%, definida como alta hospitalar sem DRC (creatinina sérica abaixo de 1,5 vez o valor basal), 10,8% tiveram recuperação parcial e 9,8%, ausência completa de recuperação (definida como necessidade persistente de TRS no estágio 3). Utilizando taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) como um indicador de recuperação, os autores descobriram que dos 977 sobreviventes de DRA, 420 (43%) tinham DRC potencial (TFGe <60 mL / min / 1,73 m²) na alta hospitalar, principalmente entre pacientes com IRA de estágio 3 e necessidade de TRS.

O estudo desenvolvido por Heung e colaboradores⁴¹ com uma amostra nacional de pacientes veteranos dos EUA seguiu uma coorte de 104.764 hospitalizações de pacientes, em que 17.049 (16,3%) pacientes tiveram algum grau de IRA pela definição KDIGO. 70,8% tiveram recuperação rápida, 12,2%

tiveram recuperação intermediária, 11,0% tiveram recuperação lenta ou nenhuma recuperação e 6,0% tiveram recuperação desconhecida. Um ano após a hospitalização, 19.044 (18,2%) pacientes desenvolveram DRC em estágio 3 ou superior, incluindo 1,2% com e GFRs, 15 mL / min / 1,73 m², diálise ou transplante. O desenvolvimento do estágio 3 da DRC ou mais foi de 31,8% entre pacientes que tiveram IRA durante a hospitalização e de 15,5% entre aqueles sem IRA. Chama-nos a atenção que a IRA, mesmo com rápida recuperação (em 02 dias), permaneceu um fator de risco independente para DRC estágio 3 ou superior, com o risco relativo de 1,43 para o estágio 1 e de 1,96 para o estágio 3 da IRA. Assim como a presença de albuminúria nos pacientes com IRA foi um fator de risco para DRC. Os pacientes com qualquer grau anormal de albuminúria desenvolveram mais IRA quando comparados com aqueles que foram testados e não tinham albuminúria (25,7% vs 19,1%). O RR para DRC entre os pacientes com albuminúria leve (30-300 mg / g) foi de 1,11 no estágio 1 e de 1,39 no estágio 3 da IRA. Para aqueles com albuminúria moderada a grave (300 mg / g), os RRs foram ainda maiores.

Todos os estudos epidemiológicos demonstraram a associação independente da IRA com maior risco de morte. Estima-se que a IRA ocorra em cerca de 20 a 200 por milhão de habitantes na comunidade, 7 a 18% dos pacientes hospitalizados e aproximadamente 50% dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).^{72,73} À medida que a gravidade aumenta, aumenta a mortalidade a curto e a longo prazo, que é mais alta entre os pacientes que necessitam de TSR (50 a 60%).⁶⁴ A sobrevida em 1 ano de pacientes com DRA que necessitam de TRS é de 87% e em 4 anos, de 64,8%. E com 1 e 4 anos após a alta da UTI, 19,1%. E 28,6% dos sobreviventes de DRA, necessitando de TRS permaneceram dependentes de TRS.⁶⁶

Susantitaphong e colaboradores³⁰ descreveram uma taxa de mortalidade associada à IRA de 23,9% em adultos e 13,8% em crianças. E os pacientes com IRA têm a probabilidade de evoluir para óbito 3 a 7 vezes maior que os pacientes sem IRA. Os estudos que usaram uma definição KDIGO equivalente para IRA, a taxa agrupada de mortalidade associada à IRA foi de 23% e elevou com o aumento do estágio de severidade (Figura 7). A taxa de mortalidade agrupada foi de 23,9% em adultos e 13,8% em crianças. E a taxa de mortalidade declinou nos últimos 8 anos.

Figura 7 - Agrupou a taxa de mortalidade associada à IRA em estudos que usaram uma definição de IRA e sistema de estadiamento baseados em creatinina sérica equivalente a KDIGO, ou exigência de diálise. Alguns estudos e pacientes estão incluídos em mais de uma categoria. KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

Adaptado de Susantitaphong et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1482–93³⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IRA, muitas vezes tida como um evento que, plenamente reversível, não traria repercussões posteriores é tida agora como um importante problema de saúde pública, contribuindo para a diminuição da sobrevida e o aumento da progressão da doença renal crônica. Sua abrangência afeta milhões de pacientes em todo o mundo. Logo passando a perceber a IRA nesta magnitude de repercussões, na mortalidade e morbidade dos pacientes, nos induz a lidar mais criteriosamente com os pacientes com e sob risco de IRA, objetivando melhorar os resultados no tratamento dos pacientes hospitalizados a curto e a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: Global health alert. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(3):253–8.
2. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(7):364–77.
3. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: Short-term and long-term effects. Crit Care. 2016;20(1):1–7.
4. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired aki. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(6):1007–14.
5. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury

After Acute Myocardial Infarction I Acute Kidney Injury I. Arch Intern Med. 2008;168(9):987–95.

6. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, et. al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. Ann Surg. 2009;249(5):851–8.

7. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, Selby NM. Three-year outcomes after acute kidney injury: Results of a prospective parallel group cohort study. BMJ Open. 2017;7(3):e015316.

8. Chertow GM. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. J Am Soc Nephrol. 2005;16(11):3365–70.

9. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. Am J Kidney Dis. 2010;56(1):122–31.

10. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et. al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2018.

11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4): R204–12.

12. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et. al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.

13. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et. al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1–138.

14. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes J. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. J Clin Med [Internet]. 2018;7(10):307. Available at: <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/10/307>.

15. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et. al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: The FINNAKI study. Intensive Care Med. 2013;39(3):420–8.

16. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et. al. A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. CardioRenal Med. 2013;3(1):26–37.

17. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP,

Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. J Crit Care. 2013;28(4):389–96.

18. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):12–20.

19. Koeze J, Keus F, Dieperink W, Van der Horst ICC, Zijlstra JG, Van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. BMC Nephrol. 2017;18(1).

20. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et. al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: A comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. Sci Rep. 2016;6(1).

21. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. Crit Care. 2014;18(4):r144.

22. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(5):848–54.

23. Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, et. al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. PLoS One. 2014;9(12):e114369.

24. Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY, Lee SY, et. al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. J Formos Med Assoc. 2017;116(11):844–51.

25. Wu HC, Lee LC, Wang WJ. Incidence and mortality of postoperative acute kidney injury in non-dialysis patients: Comparison between the AKIN and KDIGO criteria. Ren Fail. 2016;38(2):330–9.

26. Gaião SM, De Carvalho Paiva JAO. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(3):373–81.

27. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C-y. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013;24(1):37–42. Available at: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012080800>.

28. Kolhe N V., Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requi-

ring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney Int.* 2015;88(5):1161–9.

29. Hsu C -y., Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):891–8.

30. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et. al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–93.

31. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et. al. Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223–8.

32. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2011;81(5):442–8.

33. Coca S, Yusuf B, Shlipak M. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. ... *Natl Kidney ...* [Internet]. 2009;53(6):961–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2726041/>

34. Pôncio L, Balbi AL, Rocha ÉP da, Dias DB, Ponce D. The long-term outcome after acute kidney injury: a narrative review. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2015;37(1):115–20. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20150016>.

35. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): What is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(1):9.

36. Van Berendoncks AM, Elseviers MM, Lins RL. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: Long-term follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1755–62.

37. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Bergh G. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1648–57.

38. Schiffil H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: A 10-year prospective cohort study. *CKJ Clin Kidney J.* 2012;5(4):297–302.

39. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et. al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241–57.

40. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chro-

nic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(5):477–85.

41. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Bannerjee T, Hsu CY, et. al. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):742–5.

42. Macedo E, Mehta RL. Targeting recovery from acute kidney injury: Incidence and prevalence of recovery. *Nephron - Clin Pract.* 2014;127(1–4):4–9.

43. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int.* 2004;81(9):819–25.

44. Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1503–20.

45. Finn WF. Enhanced recovery from postischemic acute renal failure. Micropuncture studies in the rat. *Circ Res.* 1980;46(3):440–8.

46. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et. al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2001;28(1):29–37.

47. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et. al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):987–97.

48. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Friedrich JO, et. al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(4):868–77.

49. Palant CE, Patel SS, Chawla LS. Acute Kidney Injury Recovery. *Contrib Nephrol.* 2018;193:35–44.

50. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et. al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. *PLoS One.* 2014;9(10):e109649.

51. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1833–9.

52. Weisbord SD. Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2871–7.

53. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et. al. Minimal changes

of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597–605.

54. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et. al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: Design and methods. *BMC Nephrol*. 2010;11(1).

55. Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):751–62.

56. Funk G-C, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et. al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2009;36(2):304–11.

57. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81(9):819–25.

58. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et. al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):241–8.

59. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Chadle C, Tuder RM, et. al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Physiol*. 2007;293(1):F30–40.

60. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int*. 1999;55(6):2362–7.

61. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int*. 2003;63(2):600–6.

62. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1549–58.

63. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et. al. Acute Kidney Injury Leads to Inflammation and Functional Changes in the Brain. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1360–70.

64. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et. al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc*. 2005;294(7):813.

65. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et. al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9.

66. Oeyen S, De Corte W, Benoit D, Annemans L, Dhondt A, Vanholder R, et. al. Long-term quality of life in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: A matched cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):289–99.

67. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordóñez JD, et. al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(8):893–9.

68. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2186–9.

69. Thakar C V., Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2567–72.

70. Wu VC, Huang TM, Lai CF, Shiao CC, Lin YF, Chu TS, et. al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int*. 2011;80(11):122–1230.

71. Hsu RK, McCulloch CE, Heung M, Saran R, Shahinian VB, Pavkov ME, et. al. Exploring potential reasons for the temporal trend in dialysis-requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):14–20.

72. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457–67.

73. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et. al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411–23.

1- Serviço de Nefrologia do HSI
Endereço para correspondência:
xfsantos@gmail.com