

Marília Galvão Cruz<sup>1</sup>, João Gabriel Athayde de Oliveira Dantas<sup>2</sup>, Talita Machado Levi<sup>3</sup>, Mário de Seixas Rocha<sup>4</sup>, Sérgio Pinto de Souza<sup>5</sup>, Ney Boa-Sorte<sup>4</sup>, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura<sup>5</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>4,6</sup>

# Lesão renal aguda séptica *versus* não séptica em pacientes graves: características e desfechos clínicos

*Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes*

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador (BA), Brasil.
2. Faculdade de Tecnologia e Ciência, Salvador (BA), Brasil.
3. Universidade Estadual de Santa Cruz - Itabuna (BA), Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador (BA), Brasil.
5. Programa de Residência em Clínica Médica, Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce - Salvador (BA), Brasil.
6. Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar, Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce - Salvador (BA), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever e comparar as características e os desfechos clínicos de pacientes com lesão renal aguda séptica e não séptica.

**Métodos:** Coorte aberta com 117 pacientes graves com lesão renal aguda consecutivamente admitidos em unidade de terapia intensiva, sendo excluídos aqueles que apresentavam doença renal crônica em estágio avançado, transplante renal, internação ou morte em um período inferior a 24 horas. Presença de sepse e óbito intra-hospitalar representaram, respectivamente, a exposição e o desfecho principal. Análise de confundimento foi realizada com a regressão logística.

**Resultados:** Não houve diferenças na média de idade entre os grupos com lesão renal aguda séptica e não séptica [65,30±(21,27) anos *versus* 66,35±12,82 anos; p=0,75]. Nos dois grupos, similarmente, observou-se predomínio do sexo feminino (57,4% *versus* 52,4%; p=0,49) e de afrodescendentes (81,5% *versus*

76,2%; p=0,49). Os pacientes com sepse apresentaram maiores médias de escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* [21,73±7,26 *versus* 15,75±(5,98; p<0,001)] e maiores médias de balanço hídrico (p=0,001). Hipertensão arterial (p=0,01) e insuficiência cardíaca (p<0,001) foram mais frequentes entre os não sépticos. A lesão renal aguda séptica foi associada à maior necessidade de diálise (p=0,001) e óbito (p<0,001); no entanto, a recuperação da função renal também foi mais frequente nesse grupo (p=0,01). Na análise multivariada, sepse (OR: 3,88; IC95%: 1,51-10,00) e escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* >18,5 (OR: 9,77; IC95%: 3,73-25,58) foram associados ao óbito.

**Conclusão:** Sepse foi um preditor independente para óbito. Existem diferenças entre as características e desfechos clínicos dos pacientes com lesão renal aguda séptica *versus* não séptica.

**Descritores:** Lesão renal aguda; Sepse; Estado terminal

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 24 de julho de 2014  
Aceito em 9 de novembro de 2014

### Autor correspondente:

Constança Margarida Sampaio Cruz  
Avenida Dom João VI, 295 - Brotas  
CEP: 40285-000, Salvador (BA), Brasil  
E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

**Editor responsável:** Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20140059

## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) compreende um amplo espectro de manifestações clínicas, as quais variam desde lesões leves até graves danos, que podem resultar em perda permanente e completa de função renal.<sup>(1)</sup> Estudos atuais revelam que a LRA, além de ter elevada prevalência e mortalidade,<sup>(2-9)</sup> tem incidência crescente, mesmo com o avanço tecnológico.<sup>(3,9)</sup> Esse fato tem sido atribuído a mudanças demográficas (envelhecimento da população e maior frequência de comorbidades), gravidade da doença (síndrome de disfunção de múltiplos órgãos) e LRA associada a intervenções complexas (transplante de órgãos, por exemplo).<sup>(10,11)</sup> Isso sugere uma origem multifatorial para a etiologia da LRA em pacientes gravemente enfermos,<sup>(5,8,10)</sup> mesmo com a fisiopatologia permanecendo incerta.<sup>(2)</sup>

Para análise da etiologia da insuficiência renal aguda foram realizados alguns estudos que fortemente consideraram a sepse um dos principais fatores contribuintes para a LRA em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI).<sup>(5,8,12)</sup> As evidências científicas revelam que entre 35 e 50% dos pacientes gravemente enfermos com LRA têm sua lesão renal atribuída à sepse.<sup>(5,7,12)</sup> Esses pacientes diagnosticados com LRA séptica têm risco de mortalidade ainda mais elevado. Os que sobrevivem, por sua vez, estão associados a um maior tempo de permanência na UTI e no hospital.<sup>(4,5,10,13)</sup> De modo inverso, estudos que focaram inicialmente em sepse descreveram que de 10 a 50% dos doentes desenvolveram LRA.<sup>(8,14)</sup> Existem demonstrações de que mesmo em pacientes menos gravemente doentes, mas com uma infecção instalada, há incidência significativamente maior de LRA, além de aumento da resposta imune.<sup>(15)</sup> Alguns autores acreditam que tal fato seja devido a uma fisiopatologia distinta<sup>(10,11,15-20)</sup> entre a LRA séptica em comparação com a LRA não séptica e, portanto, requer estudos e tratamentos específicos.

Com o intuito de aferir a validade dos dados já demonstrados em populações norte-americanas, europeias e australianas em população local, o presente estudo teve como objetivo comparar LRA de etiologia séptica *versus* não séptica quanto às suas características clínico-demográficas e o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II, bem como quanto aos seus desfechos intra-hospitalares: necessidade de diálise; recuperação da função renal e óbito, sendo que este último foi estabelecido como desfecho principal do presente estudo.

## MÉTODOS

O presente estudo utilizou um banco de dados preexistente oriundo de uma coorte de pacientes gravemente enfermos portadores de LRA admitidos em uma UTI de um hospital terciário do Nordeste do Brasil. Tais dados foram coletados diariamente, durante o internamento dos referidos pacientes, desde a admissão até alta ou óbito. O critério de inclusão foi a admissão consecutiva na referida UTI de pacientes maiores de 18 anos portadores de LRA no período de janeiro de 2010 até janeiro de 2011. Como critérios de exclusão, foram adotados: doença renal crônica em estágio 3 a 5, transplante renal, suspeita de morte cerebral dentro das primeiras 24 horas de internação, permanência na UTI por um período inferior a 24 horas e dados incompletos referentes aos desfechos.

O desfecho principal estudado foi óbito hospitalar, testando a hipótese de que portadores de LRA séptica estariam mais propensos a esse desfecho quando comparados àqueles

portadores de LRA não séptica. Desfechos secundários foram necessidade de diálise e recuperação da função renal.

A LRA foi definida e estagiada de acordo com a classificação *Risk Injury Failure Loss End-Stage Kidney Disease* (RIFLE).<sup>(2)</sup> No momento da admissão, os pacientes foram alocados em dois grupos, sépticos e não sépticos. Os critérios adotados para definir sepse e choque séptico foram baseados na publicação da *International Sepsis Definitions Conference*.<sup>(21)</sup>

A recuperação da função renal, por sua vez, foi definida como uma concentração final de creatinina sérica dentro do limite de 20% ou 44 $\mu$ mol/L do valor basal da creatinina. Para pacientes que necessitaram de diálise, a definição também incluiu a independência da terapia de substituição renal por pelo menos 3 dias antes da morte ou da alta hospitalar.<sup>(4)</sup>

As variáveis dependentes foram necessidade de diálise, recuperação da função renal e óbito. As variáveis independentes foram: idade; gênero; etnia; procedência (centro cirúrgico e pacientes clínicos); uso de drogas vasoativas; balanço hídrico nas primeiras 24 horas, definido como o volume adquirido pelo organismo subtraído do volume perdido para o meio externo; escore de APACHE II<sup>(22)</sup> e presença das seguintes condições: *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca/choque cardiogênico e sepse/choque séptico, sendo esta a variável independente (exposição) principal do estudo, enquanto que as outras foram variáveis de ajuste.

Para o cálculo amostral, realizado pelo OpenEpi foi considerado que a proporção de casos entre os expostos foi de 74,5%, enquanto que a proporção de casos entre os não expostos foi de 45,2%,<sup>(12)</sup> com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, obtendo um mínimo de 44 pacientes em cada grupo.

Estatística descritiva foi utilizada para determinar frequências, medidas de tendência central e medidas de dispersão, relacionadas às características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes estudados. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto (percentagem válida) e as quantitativas, pelas médias e desvios padrão, em casos de distribuição normal. As variáveis quantitativas com distribuição não gaussiana foram expressas em medianas e intervalos interquartis. Os testes estatísticos *t* de Student, quiquadrado e de Mann-Whitney foram utilizados respectivamente para a comparação das médias, frequências e medianas entre os grupos de LRA séptica *versus* não séptica.

A curva ROC (sigla do inglês *Receiver Operating Characteristics*) foi utilizada a fim de avaliar o poder discriminatório para óbito do escore de APACHE II, bem como para identificar um ponto de corte de melhor acurácia, o qual determinou os grupos para a composição

da análise multivariada. A regressão logística foi utilizada para pesquisa de preditores independentes de óbito. Para a seleção das variáveis que compuseram o modelo inicial de regressão logística multivariada, foram adotados os critérios de  $p < 0,10$  na análise bivariada. O modelo final foi obtido por meio da técnica *stepwise backward*. Apenas uma variável contínua se revelou significativa para a análise multivariada, o balanço hídrico, sendo, então, estratificado em tercís, utilizando o tercil superior como grupo não exposto. Foi adotado erro do tipo alfa de 5% para todas as análises estatísticas. Para análise de dados foi utilizada a versão 17.0 do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Calixto Midlej Filho, da Santa Casa de Misericórdia, em Itabuna (BA), sob o número de protocolo 01/2009. Os familiares responsáveis pelos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo seguiu a orientação da declaração de Helsinki de 1989, assim como a resolução 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

O presente estudo obteve uma amostra de 117 pacientes com falência renal aguda, sendo que 54 (46,15%) deles apresentavam LRA séptica e os outros 63 (53,85%) foram diagnosticados com LRA não séptica. Para comparação desses dois grupos, foram analisadas as características clínicas e demográficas, bem como as variáveis fisiológicas basais e laboratoriais dos participantes da pesquisa, as quais estão representadas na tabela 1.

A média de idade dos indivíduos não diferiu entre os grupos analisados. A maior parte dos pacientes deste estudo era de etnia afrodescendente, tanto no grupo LRA séptica como no LRA não séptica. Houve leve predomínio do gênero feminino, embora esta não tenha revelado uma diferença significativa (Tabela 1). Os pacientes com LRA séptica foram procedentes principalmente da enfermaria. Os enfermos com LRA não séptica, por sua vez, tiveram como principal origem o centro cirúrgico. A comparação das diferentes procedências entre esses dois grupos, entretanto, não apresentou significância estatística (Tabela 1).

Foram diagnósticos frequentes à admissão na UTI: HAS (78/107;72,9%), DM (36/107;33,6%) e insuficiência cardíaca/choque cardiogênico (50/107;46,7%). A HAS ( $p=0,01$ ), bem como a insuficiência cardíaca ( $p < 0,001$ ), teve maior prevalência no grupo de LRA não séptica. Não foi estabelecida, porém, diferença significativa entre o número de diabéticos existentes para os doentes dos grupos com e sem sepse (Tabela 1).

**Tabela 1** - Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com lesão renal aguda admitidos em unidades de terapia intensiva

Variável	LRA séptica N=54	LRA não séptica N=63	Valor de p
Idade (anos)	65,30 ± 21,27	66,35 ± 12,82	0,75
Etnia			
Afrodescendente	44 (81,48)	48 (76,19)	0,49
Não afrodescendente	10 (18,52)	15 (23,81)	
Sexo			
Feminino	31 (57,41)	33 (52,38)	0,59
Masculino	23 (42,59)	30 (47,62)	
Origem do paciente			
Enfermaria - PA	38 (70,37)	28 (44,44)	0,12
Centro cirúrgico	16 (29,63)	35 (55,55)	
Comorbidades			
Hipertensão	27 (50,00)	51 (80,95)	0,01
Diabetes mellitus	15 (27,78)	21 (33,33)	0,52
Insuficiência cardíaca	12 (22,22)	38 (60,32)	<0,001
Uso de drogas vasoativas	17 (31,50)	21 (33,33)	0,83
Escore de APACHE II	21,73 ± 7,26	15,75 ± 5,98	0,001
Balanço hídrico	2.212,25 ± 1815,87	1.162,24 ± 1338,21	0,001

LRA - lesão renal aguda; PA - pronto atendimento; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida); variáveis quantitativas expressas em média ± desvio padrão.

A média do escore APACHE II foi maior dentre aqueles com LRA séptica em comparação à não séptica, com  $p=0,001$  (Tabela 1). O balanço hídrico, representando um marcador da hemodinâmica renal, esteve de maneira significativa mais elevado no grupo com sepse (Tabela 1).

Quando realizada a análise alocando os sujeitos pesquisados em grupos relativos ao desfecho, foi encontrado que os pacientes com LRA séptica tinham maior propensão a recuperar sua função renal, não sendo um desfecho clínico observado no grupo com LRA não séptica. A necessidade de diálise também foi mais preponderante no grupo séptico. Similarmente, o óbito também foi mais incidente nos pacientes com sepse. Assim, a LRA séptica foi associada com uma maior taxa de mortalidade intra-hospitalar em comparação com a LRA não séptica (Tabela 2).

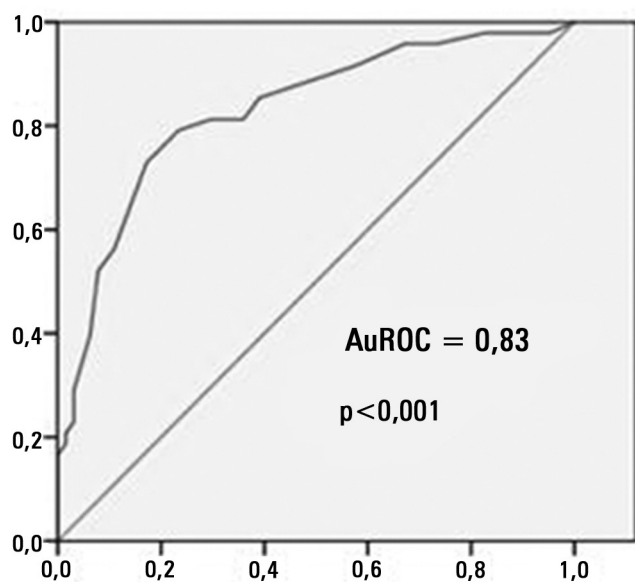
A área sob a curva ROC (AuROC), para o escore APACHE II, foi de 0,83, com  $p < 0,001$ , sendo que o ponto de corte que associou melhor sensibilidade e especificidade foi de 18,5 (Figura 1).

A análise multivariada do desfecho óbito revelou a sepse (*odds ratio* - OR: 3,37; intervalo de confiança de 95% - IC95%: 1,20-9,50) e o escore APACHE II > 18,5 (OR: 8,66; IC95%: 3,20-23,40) como preditores de mortalidade hospitalar, utilizando o modelo completo, sendo confirmado esses preditores no modelo reduzido final (Tabela 3).

**Tabela 2** - Análise bivariada entre sepse e desfechos clínicos dos pacientes com lesão renal aguda admitidos em unidade de terapia intensiva

Desfecho	LRA séptica N=54	LRA não séptica N=63	Valor de p
Recuperação da função renal	5 (9,26)	0 (0)	0,014
Necessidade de diálise	18 (33,33)	6 (9,52)	0,001
Óbito	35 (64,81)	14 (22,22)	<0,001

LRA - lesão renal aguda. Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida).

**Figura 1** - Escore de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. Curva ROC para mortalidade em unidade de terapia intensiva. AuROC - área sob a curva ROC.**Tabela 3** - Modelos dos preditores de mortalidade hospitalar em uma coorte de pacientes com lesão renal aguda admitidas em unidade de terapia intensiva

Variável preditora	OR (IC95%) Modelo completo	OR (IC95%) Modelo final
Sepse	3,37 (1,20-9,50)	3,88 (1,51-10,00)
Insuficiência cardíaca	1,01 (0,34-2,97)	-
Hipertensão	1,04 (0,34-3,15)	-
Escore de APACHE II > 18,5	8,66 (3,20-23,40)	9,77 (3,73-25,58)
Balanco hídrico nas primeiras 24 horas (tercis)		
1º (<842,64mL)	0,48 (0,15-1,52)	-
2º (842,64-2.153,0mL)	0,38 (0,11-1,34)	-

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com o intuito de analisar as características e investigar os desfechos clínicos de pacientes com LRA séptica em comparação com aqueles com LRA não séptica, em um contexto de pacientes gravemente enfermos. Como resultado, este estudo observou

uma maior proporção de desfechos clínicos (recuperação da função renal, necessidade de diálise e óbito) nos pacientes com LRA séptica. Foi observada também uma maior associação de severidade em pacientes com LRA séptica. Adicionalmente, a presença de sepse e o escore APACHE II >18,5 foram os preditores de óbito intra-hospitalar. Pacientes com sepse apresentaram chance quase quatro vezes maior de ir a óbito, enquanto que aqueles com APACHE II acima de 18,5 tiveram chance aumentada em quase dez vezes de apresentar tal desfecho.

A LRA é uma condição comum em pacientes gravemente enfermos<sup>(4)</sup> e tem como um dos seus principais fatores etiológicos - se não o principal - a sepse.<sup>(5,8,12)</sup> O primeiro grande estudo multicêntrico a comparar LRA séptica de não séptica foi feito por Neveu et al.,<sup>(12)</sup> que constataram a origem séptica em 46% dos pacientes com LRA. Outro grande estudo foi realizado pela equipe de Bagshaw,<sup>(5)</sup> que demonstrou etiologia séptica em 43% dos pacientes renais agudos. Em concordância com esses dados, os pacientes com LRA séptica do presente trabalho representaram quase que a metade da coorte (46,15%), mostrando que esse é um fator etiológico de grande relevância. A sepse surgiu como o indicador mais importante e prevalente da LRA em pacientes gravemente enfermos.<sup>(5,8,12)</sup>

Este estudo apresentou uma amostra com uma média de idade elevada, o que está de acordo com os dados de outros trabalhos realizados em ambiente de terapia intensiva com pacientes renais,<sup>(7,23-27)</sup> embora não tenha demonstrado nenhuma diferença entre a idade dos dois grupos estudados.

Um dado interessante foi a elevada prevalência de afrodescendentes. Apesar dos artigos publicados previamente não revelarem seus perfis étnicos, pode-se presumir que este seja o primeiro estudo com esse perfil populacional, já que os trabalhos anteriores foram realizados em países com população predominantemente caucasiana.<sup>(4,5,8,10,12,26,27)</sup> Esse elemento, embora importante, não contribuiu na diferenciação dos grupos, apenas ratificou a semelhança entre as respostas dos diferentes subgrupos étnicos.

Os pacientes sem sepse foram relacionados a uma maior prevalência de comorbidades cardiovasculares como HAS e insuficiência cardíaca. A hipertensão aumenta a pressão em todo o sistema vascular, inclusive nas arteríolas renais e capilares glomerulares, gerando uma vasoconstrição reflexa, que, em longo prazo, leva à nefrosclerose e à consequente redução na taxa de filtração glomerular (TFG) de caráter progressivo e irreversível.<sup>(28)</sup> A insuficiência cardíaca, por sua vez, predominantemente é de baixo débito, o que favorece o hipofluxo renal, resultando na diminuição da TFG, principalmente em caso de descompensação aguda. Essa redução da TFG é conhecida como

mecanismo pré-renal da LRA.<sup>(29)</sup> Assim, essas doenças podem representar outras fisiopatologias da lesão renal, sendo mais frequente, portanto, no grupo sem sepse.

As características fisiológicas distintas entre os dois grupos estudados são facilmente compreendidas pelo processo da sepse. Na infecção sistêmica, há uma produção excessiva de mediadores inflamatórios e uma ativação exacerbada de células inflamatórias, resultando numa anarquia metabólica.<sup>(30)</sup> A principal consequência dessa resposta inflamatória é o comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Assim, o elevado escore APACHE II naqueles pacientes sépticos é a representação clínica dessas alterações metabólicas.

O balanço hídrico é composto pelo volume adquirido pelo organismo subtraído do volume perdido para o meio externo. O volume adquirido representa basicamente o volume de soluções infundidas no paciente, enquanto que o volume perdido é contabilizado pelo débito urinário. Há duas explicações, portanto, para o elevado balanço hídrico: elevado volume infundido e/ou baixo débito urinário. Os pacientes sépticos que apresentaram níveis mais elevados de balanço hídrico foram hidratados com maiores volumes e/ou tiveram um menor débito urinário. Independente da origem do elevado balanço hídrico, isso conota maior gravidade do quadro.<sup>(21)</sup>

Um importante marcador do processo séptico é a oligúria.<sup>(21,31-33)</sup> Estudos anteriores descobriram que os pacientes com LRA induzida por sepse eram mais propensos a ser oligúricos do que aqueles com LRA, devido a outras causas.<sup>(4,5)</sup>

As manifestações clínicas da sepse provêm do processo infeccioso inicial, do processo inflamatório implícito e das disfunções orgânicas em andamento. Assim, a hipovolemia é instalada pela dilatação arterial e venosa, provocada por mediadores inflamatórios liberados pelo endotélio e pela perda de fluidos para o espaço extravascular, devido à disfunção endotelial. Essa hipovolemia impede uma boa perfusão tecidual, causando isquemia e carecendo de maior volume a ser infundido.<sup>(21,32)</sup>

Os desfechos clínicos estudados foram mais prevalentes no grupo com LRA séptica, dado similar aos de outros estudos sobre dessa temática.<sup>(4,5,12)</sup> A recuperação da função renal, primeiro desfecho analisado, abrangeu apenas o grupo dos pacientes sépticos. Apesar da escassez de dados sobre a recuperação da função renal em pacientes sépticos, já foram relatadas taxas mais elevadas de recuperação para a independência da terapia de substituição renal nesses enfermos.<sup>(5,34)</sup> A explicação fisiopatológica para esse processo de recuperação da função renal específico na LRA séptica ainda não foi dada. Contudo, essa diferença no

prognóstico entre pacientes sépticos e não sépticos sugere um mecanismo fisiopatológico distinto da LRA séptica. É possível que, em um futuro próximo, as estratégias terapêuticas tenham que ser remodeladas, para melhor se adaptarem ao mecanismo da etiologia séptica.

O fato da recuperação da função renal não ter ocorrido no grupo de pacientes com LRA não séptica provavelmente deriva de um comprometimento renal crônico irreversível subjacente secundário à hipertensão arterial sistêmica dos pacientes com LRA não séptica. Assim, esses pacientes possivelmente tinham uma TFG já reduzida de tal forma que, ao serem expostos a algum fator de descompensação, desenvolveram um quadro denominado “lesão renal crônica agudizada”. Contudo, como a lesão renal crônica já era irreversível, tais pacientes não puderam recuperar a função desse órgão. Outro dado que pode ter contribuído para a nulidade da recuperação da função renal entre os pacientes não sépticos é o número reduzido de pacientes no presente estudo.

O segundo desfecho em pauta foi a necessidade de diálise. Esse desfecho é difícil de ser avaliado e comparado com estudos prévios, já que não há padronização da definição de LRA entre os trabalhos. Assim, a implantação de terapia de substituição renal torna-se um desfecho subjetivo. Enquanto no estudo de Bagshaw et al.<sup>(5)</sup> cerca de 70% dos pacientes sépticos necessitaram de diálise, o trabalho de Neveu et al.<sup>(12)</sup> apontou para uma estatística de 47%. Artigo publicado por Mehta et al.<sup>(4)</sup> revelou que, em média, 71% dos pacientes que apresentaram sepse, antes ou depois da instalação da LRA, necessitaram de diálise contrapondo 50% dos pacientes livres de sepse. No presente trabalho, houve proporção muito inferior de necessidade de diálise comparada ao relatado na literatura - 33,33% dos pacientes com LRA séptica e 9,52% dos pacientes com LRA não séptica. Embora o número de casos não equivalha aos encontrados em estudos prévios, a comparação entre os dois grupos revelou significância estatística, mostrando que pacientes sépticos necessitam mais de diálise do que aqueles sem sepse, ratificando dados já publicados.

O óbito, principal desfecho do presente trabalho, teve um perfil mais homogêneo entre os estudos. Artigos publicados demonstraram números similares ao do presente trabalho, corroborando a validade dos números encontrados. A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com LRA séptica descrita por Neveu et al.<sup>(12)</sup> foi de 75%. Esse desfecho foi relatado por Bagshaw e seu grupo<sup>(5)</sup> em 70% de seus pacientes com sepse. Mehta et al.,<sup>(4)</sup> por sua vez, encontraram números mais singelos: 48% dos pacientes com sepse antes de LRA e 44% dos pacientes com sepse pós LRA, embora tenham evidenciado que os pacientes com sepse tiveram uma taxa de mortalidade absoluta 20% superior àqueles

pacientes que permaneceram sem sepse. Esses estudos indicam, portanto, a associação entre sepse e mortalidade.

Esse achado também foi observado no presente estudo, inclusive após o ajuste de fatores de confusão, mostrando uma associação significativa entre sepse e mortalidade intra-hospitalar. Tais resultados estão em consonância com estudos prévios, que indicaram a sepse como preditora independente de morte entre portadores de LRA.<sup>(5,12)</sup> Outro preditor independente de mortalidade observado neste trabalho foi o escore APACHE II >18,5. Essa variável revelou associação com mortalidade de grande magnitude e com significância estatística. Apenas um estudo prévio demonstrou o escore APACHE II como preditor de óbito em portadores de LRA.<sup>(12)</sup> Outros escores de pontuação de gravidade foram apontados em publicações prévias<sup>(4,5,12)</sup> como preditores de mortalidade.

Há algumas limitações no presente estudo. Primeiramente, deve-se citar o tamanho amostral, que reduz a precisão das medidas de associação encontradas, com IC95% mais amplos. Apesar disso, as magnitudes observadas foram relevantes e estiveram em concordância com a literatura. Outra limitação importante consistiu no diagnóstico de sepse, que, apesar de ser apoiado por critérios de consenso, foi realizado pelos médicos encarregados da UTI e não sendo avaliada a concordância diagnóstica entre estes. Ademais, os dados acerca da mortalidade foram aferidos até a alta hospitalar, sendo ausente dados em longo prazo.

Com relação à validade externa do presente trabalho, o estudo englobou apenas pacientes renais agudos,

não contemplando toda a população de enfermos graves. Contudo, o presente trabalho diferiu da maioria dos estudos prévios, por se tratar justamente de uma coorte de pacientes renais agudos. A maioria dos trabalhos já publicados sobre essa temática foi realizada com coorte de sépticos.<sup>(8,14,35-37)</sup> Este desenho de estudo, porém, não permite que se faça a comparação entre a LRA séptica e não séptica, visto que parte do pressuposto de que todos os pacientes incluídos apresentam sepse. Eles têm a capacidade apenas de descrever a doença. Isso torna os objetivos e resultados distintos do presente estudo, tornando imperiosa a realização de novos estudos, com diferentes enfoques dessa temática.

## CONCLUSÃO

Os pacientes que desenvolveram lesão renal aguda séptica apresentaram menor proporção de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Tais pacientes necessitaram de maior reposição volêmica nas primeiras 24 horas, apresentaram menor diurese no período, configurando um maior balanço hídrico e um maior escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, ratificando sua maior gravidade quando comparada à lesão renal aguda não séptica.

A lesão renal aguda séptica esteve mais associada à necessidade de diálise e óbito intra-hospitalar. No entanto, a recuperação da função renal também foi mais frequente neste grupo de pacientes. A sepse e o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* >18,5 foram os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to describe and compare the characteristics and clinical outcomes of patients with septic and non-septic acute kidney injury.

**Methods:** This study evaluated an open cohort of 117 critically ill patients with acute kidney injury who were consecutively admitted to an intensive care unit, excluding patients with a history of advanced-stage chronic kidney disease, kidney transplantation, hospitalization or death in a period shorter than 24 hours. The presence of sepsis and in-hospital death were the exposure and primary variables in this study, respectively. A confounding analysis was performed using logistic regression.

**Results:** No significant differences were found between the mean ages of the groups with septic and non-septic acute kidney injury [65.30±21.27 years versus 66.35±12.82 years, respectively; p=0.75]. In the septic and non-septic acute kidney injury groups, a predominance of females (57.4% versus 52.4%, respectively; p=0.49) and Afro-descendants (81.5% versus 76.2%, respectively;

p=0.49) was observed. Compared with the non-septic patients, the patients with sepsis had a higher mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score [21.73±7.26 versus 15.75±5.98; p<0.001] and a higher mean water balance (p=0.001). Arterial hypertension (p=0.01) and heart failure (p<0.001) were more common in the non-septic patients. Septic acute kidney injury was associated with a greater number of patients who required dialysis (p=0.001) and a greater number of deaths (p<0.001); however, renal function recovery was more common in this group (p=0.01). Sepsis (OR: 3.88; 95%CI: 1.51-10.00) and an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score >18.5 (OR: 9.77; 95%CI: 3.73-25.58) were associated with death in the multivariate analysis.

**Conclusion:** Sepsis was an independent predictor of death. Significant differences were found between the characteristics and clinical outcomes of patients with septic versus non-septic acute kidney injury.

**Keywords:** Acute kidney injury; Sepsis; Critical illness

## REFERÊNCIAS

- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:479730.
- 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.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R68.
- Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. 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.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431-9.
- Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292-8.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(4):1022-30.
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):227-36.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47.
- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69(11):1996-2002.
- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicenter study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(2):293-9.
- Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C; NEFROINT Investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol*. 2011;77(11):1072-83.
- Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):176-81.
- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):999-1006. Review.
- Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, De Regt J, De Waele E, et al. Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis. *Blood Purif*. 2011;32(4):262-5.
- Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):32.
- Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, Raděj J, Kroužecký A, Novák I, et al. New developments in septic acute kidney injury. *Physiol Res*. 2010;59(6):859-69.
- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S198-203.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6. Review.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290-6.
- Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. 2010;33(3):247-52.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569-74.
- Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, et al. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrol*. 2010;11:9.
- Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol*. 2005;18(1):54-60.
- Szczzech LA, Granger CB, Dasta JF, Amin A, Peacock WF, McCullough PA, Devlin JW, Weir MR, Katz JN, Anderson FA Jr, Wyman A, Varon J; Studying the Treatment of Acute Hypertension Investigators. Acute kidney injury and cardiovascular outcomes in acute severe hypertension. *Circulation*. 2010;121(20):2183-91.
- Nunes TF, Brunetta DM, Leal CM, Pisi PC, Roriz-Filho JS. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):272-82.
- Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115(6):457-69.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. Review.

33. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1394-6.
34. 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.
35. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):965-72.
36. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). 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(3):904-9.
37. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1744-51.