

Lesão renal aguda: revisão de literatura

Acute kidney injury: literature review

Rafael Ferreira Batista
Aline Elen Martins Canavez
Dayane Raquel Araripe Romão Figueiredo
Dário Dayvill Silva Araújo
Jeane Oliveira Machado Castro
José Armir da Costa Neto
Milene Ribeiro Stedile Carmo
Tatiane de Santana Lima

Resumo

Veremos que para caracterizar a lesão renal aguda (LRA), conhecida também como injúria renal aguda (IRA), o paciente deve ter uma redução abrupta da função renal, o que resultará na retenção de ureia e demais escórias nitrogenadas, apresentando ainda distúrbios eletrolíticos e sobrecarga volêmica. Logicamente existem os critérios funcionais e estruturais para injúria renal aguda. Tanto é que a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) utiliza os seguintes critérios que são amplamente utilizados no meio médico. Assim: aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas, aumento da creatinina ou cistatina sérica para $\geq 1,5$ vezes o valor basal nos últimos 7 dias, débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por pelo menos 6 horas. No mais, devemos compreender que também a definição da LRA e seu estadiamento são dependentes de variáveis que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG). Outro ponto é que, apesar de ser amplamente utilizada a medida da creatinina sérica para a detecção da LRA, ela não permite o diagnóstico precoce, isso porque a lesão tubular precede o aumento de seus níveis plasmáticos. Da mesma forma, uma relação ureia/creatinina > 40 é apenas sugestiva de pré-lesão renal aguda. Como exame complementar sensível nos dias atuais, a ultrassonografia (USG) renal com Doppler é um exame de absoluta utilidade na avaliação da LRA. Outro ponto importante é que atualmente os *guidelines* do KDIGO recomendam o uso de cristaloides isotônicos em detrimento de coloides sintéticos (amidos) e albumina para expansão volêmica em pacientes com risco de LRA e ausência de choque hemorrágico. Não existem evidências que suportem a prática comum de *trial* de diurético na congestão pulmonar associada à LRA. O início precoce da diálise (antes das indicações urgentes) parece não estar associado à redução de mortalidade. A mortalidade intra-hospitalar da LRA que requer terapia de substituição renal (TSR) ultrapassa a taxa de 50%, entretanto, os desfechos de longo prazo não são muito bem descritos pela literatura especializada.

Palavras-chave: Lesão renal aguda, injúria renal aguda, falência aguda renal.

Abstract

To characterize acute kidney injury (AKI), the patient must exhibit an abrupt decline in renal function, resulting in the retention of urea and other nitrogenous waste products, as well as electrolyte disturbances and fluid overload. Naturally, there are functional and structural criteria for AKI; notably, the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guidelines employ criteria that are widely used in the medical community. These include: an increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours; an increase in serum creatinine or cystatin C to ≥ 1.5 times the baseline value within the previous 7 days; and urine output of < 0.5 mL/kg/h for at least 6 hours. Furthermore, it is important to understand that the definition and staging of AKI depend on variables used to estimate the glomerular filtration rate (GFR). Another point to consider is that, although serum creatinine measurement is widely used to detect AKI, it does not allow for early diagnosis, as tubular injury precedes the rise in plasma creatinine levels. Similarly, a urea/creatinine ratio > 40 is merely suggestive of pre-renal AKI. Regarding complementary tests, renal Doppler ultrasonography is a highly sensitive and extremely useful tool in the current assessment of AKI. Another important point is that current KDIGO guidelines recommend the use of isotonic crystalloids rather than synthetic colloids (starches) or albumin for volume expansion in patients at risk of AKI who are not in hemorrhagic shock. There is no evidence to support the common practice of a diuretic trial for pulmonary congestion associated with AKI. Finally, early initiation of dialysis (prior to the emergence of urgent indications) does not appear to be associated with reduced mortality. In-hospital mortality for acute kidney injury (AKI) requiring renal replacement therapy (RRT) exceeds 50%; however, long-term outcomes are not well described in the specialized literature.

Keywords: Acute kidney injury, acute renal failure.

Introdução

Apesar de existirem outras sociedades que cuidam do tema, bem como definem as características da lesão renal aguda, usaremos a definição e fundamentos da KDIGO, a qual é amplamente utilizada no Brasil pela classe médica; assim, podemos caracterizar a Injúria renal aguda (IRA), definida pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) como uma ou várias disfunções funcionais ou estruturais renais, que de fato sejam conhecidas ou presumidas, ocorridas dentro de até 7 dias, tendo critérios tanto funcionais que continuam baseados em creatinina sérica, cistatina C sérica e volume urinário quanto estruturais.

“A lesão renal aguda (LRA), ou injúria renal aguda (IRA), é uma diminuição abrupta da função renal, resultando na retenção de ureia e outras escórias nitrogenadas, distúrbios eletrolíticos e sobrecarga volêmica. A incidência de LRA varia baseada nos critérios diagnósticos utilizados, em torno de 10 a 15% em pacientes internados, e alcança 60% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). A LRA é um fator independente para mortalidade, com mortalidade geral de 33% e mortalidade de 50% em pacientes internados em UTI. Em pacientes com choque séptico especificamente a mortalidade é 3 a 5 vezes maior em pacientes com lesão renal aguda”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.362,1363), negrito nosso.

“O diagnóstico de LRA requer admissão hospitalar e frequentemente em UTI e associa-se a longa permanência hospitalar e desfechos desfavoráveis de curto e longo prazo. A despeito de considerável avanço no entendimento da fisiopatologia da LRA e nas modalidades de terapia de substituição renal, alarmantes morbidade e mortalidade continuam a ser relatadas. O diagnóstico de LRA é complexo pela heterogeneidade das etiologias, da gravidade da apresentação e das comorbidades, e pela dificuldade em estabelecer uma definição de consenso. Nos pacientes que não se apresentam com LRA, mas com risco aumentado de desenvolver LRA, a melhor abordagem é evitar os fatores de risco para seu aparecimento. Quando a LRA estiver instalada, é preciso otimizar a terapia de suporte e evitar novos insultos nefrotóxicos, além de tratar suas complicações”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.362,1363), negrito nosso.

“A incidência da LRA varia conforme as definições e as populações. Um estudo populacional mostrou que a LRA chegou a uma incidência de mais de 5.000 casos por milhão de pessoas por ano sem necessidade de diálise e 295 casos por milhão de pessoas por ano necessitando de diálise. A desordem tem uma frequência de 1 a 9% em pacientes hospitalares, sendo comum em pacientes graves, particularmente em pacientes com sepse admitidos em UTI, que têm prevalência de lesão renal maior do que 40%. Em internações hospitalares, a LRA ocorre em 2 a 5% dos pacientes, com mortalidade de 20%, mas podendo atingir em pacientes em UTI a 60%; em relação aos casos que necessitam de diálise a mortalidade é de 40 a 50%”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.362,1363), negrito nosso.

Fica evidente que a principal mudança da definição proposta foi recentemente a inclusão de critérios estruturais do sistema renal, tais como biomarcadores de estresse ou dano tubular renal (como NGAL, TIMP-2 e IGFBP7) os quais podem aumentar fisiologicamente antes da queda da função renal, conhecido clinicamente como “IRA subclínica”; porém, é importante salientar que a KDIGO utiliza-se desses critérios de forma individualizada a depender caso a caso, ou seja, não são considerados exames de rastreio para todos os pacientes.

Definições de LRA clínica

Conforme veremos, a definição, bem como o estadiamento da lesão renal aguda, estão intimamente ligados sempre à taxa de filtração glomerular, a qual utiliza marcadores séricos como creatinina, e débito urinário basicamente.

“A definição, o diagnóstico e o estadiamento da LRA são dependentes de variáveis que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, sua medida direta é difícil e pouco prática. Assim, utilizamos biomarcadores séricos como a creatinina sérica. Recentemente foram introduzidos os critérios de estadiamento do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), que consideram uma elevação da creatinina sérica dentro de 48 horas ou um declínio na TFG ao longo de 7 dias. A Tabela 1 cita os três métodos de classificação da LRA. Os critérios KDIGO (*The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) incluem:

Elevação absoluta na creatinina $\geq 0,3$ mg/dL dentro de 48 horas; ou Aumento relativo $\geq 1,5$ vez a creatinina basal sabida ou presumidamente ocorrida na última semana; ou Redução no débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hora por um período maior que 6 horas” Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.363,1364), negrito nosso.

“A LRA se desenvolve ao longo de horas ou dias, sendo geralmente diagnosticada em pacientes hospitalizados ou após um procedimento. A lesão

renal subaguda, por sua vez, descreve uma apresentação que se desenvolve mais lentamente do que a LRA, mas geralmente resulta na piora da creatinina ao longo de algumas semanas. A doença renal crônica (DRC) é definida por uma creatinina elevada ou outra evidência de lesão renal, que está presente e relativamente estável por mais de três meses”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.363,1364), **negrito nosso**.

“O uso de diuréticos ou dano tubular prévio comprometem a sensibilidade e especificidade do débito urinário. O volume de distribuição afeta os níveis séricos de biomarcadores. Pacientes hipervolêmicos podem se apresentar com a creatinina falsamente baixa devido à hemodiluição. A creatinina é um marcador livremente filtrado através dos capilares glomerulares e parcialmente secretado nos túbulos proximais em níveis fisiológicos próximos de 10 a 20% do total excretado. A secreção tubular na vigência de LRA pode ser responsável por até 50% da creatinina excretada na urina e, assim, o nível sérico não é um bom definidor da TFG. A creatinina sérica só se eleva após perda de 50% da massa de néfrons funcionantes”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.363,1364), **negrito nosso**.

Veja-se que o marcador sérico da creatinina, pode facilmente ser alterado pelo excesso de cristaloides, os quais se transformam em hipervolêmicos, infelizmente na nossa prática clínica virou rotina o excesso de infusão de cristaloides, por acreditarem que seja sempre uma medida salvadora, porém, sabe-se que nem sempre a infusão é benéfica.

Etiologias e fisiopatologia

Pontos importantes são as etiologias ligadas a tal patologia; é de suma importância o entendimento da fisiopatologia, pois a lesão renal aguda é dependente de uma causa orgânica ou não, como veremos:

Hipoperfusão renal

Cita-se que infelizmente a hipoperfusão do paciente é considerada hoje como o principal fator causal da lesão renal aguda por diversos malefícios que causa no sistema renal.

“A hipoperfusão renal ou LRA pré-renal é a principal causa de LRA, representando cerca de 55 a 60% dos casos. A hipoperfusão renal pode ocorrer devido a diversas causas (hipovolemia, vasodilatação sistêmica, aumento da resistência vascular etc.), ativando mecanismos adaptativos de autorregulação, sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) para manter a taxa de filtração glomerular (TFG). Quando a hipoperfusão é mantida ou a resposta adaptativa é inadequada, a TFG é inicialmente diminuída sem dano parenquimatoso (isto é, LRA pré-renal). Se a perfusão renal adequada não for restaurada, podem ocorrer danos nos órgãos, com necrose tubular aguda isquêmica. Na LRA pré-renal pode ocorrer ativação do sistema de coagulação e um processo inflamatório com leucócitos infiltrando o rim, lesão endotelial por citocinas, ativação de moléculas de adesão e vasoconstrição renal com apoptose de células renais. Essas alterações também ocorrem em células tubulares com perda ou inversão de polaridade e perda de adesão de membrana, que pode levar posteriormente à chamada necrose tubular aguda”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.365), **negrito nosso**.

Sepse

A sepsé merece destaque quando se trata de lesão renal aguda, principalmente em pacientes internados a longo prazo, pois seu mecanismo mais comum é influenciado por uma resposta exacerbada inflamatória.

“A sepsé é o gatilho mais comum de lesão renal aguda em pacientes internados. A resposta à infecção leva à indução de óxido nítrico e óxido nítrico sintase com consequente vasodilatação, que por sua vez acarreta a diminuição do enchimento arterial e a ativação dos barorreceptores. Essas alterações circulatórias desencadeiam a ativação do sistema nervoso simpático, o que induz um aumento da renina-angiotensina-aldosterona e vasoconstrição renal. Simultaneamente, a vasopressina arginina é liberada e contribui para retenção de água”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.365), **negrito nosso.**

Necrose tubular aguda por exposição a toxinas

A necrose tubular aguda por exposição a toxinas pelo uso de drogas nefrotóxicas vem ganhando força como causa que leva à lesão renal aguda, isso porque nem toda droga nefrotóxica é totalmente excretada pelos néfrons, causando, assim, um acúmulo de toxicidade.

Drogas nefrotóxicas (p. ex., antibióticos, meios de contraste, entre outros) e toxinas endógenas (p. ex., mioglobina, ácido úrico, entre outras) são filtradas e concentradas (algumas delas também reabsorvidas ou secretadas) pelos néfrons e podem atingir níveis tóxicos para as células tubulares. As toxinas podem ter um efeito citotóxico direto no epitélio tubular renal ou nas células endoteliais ou prejudicar a hemodinâmica intrarrenal com precipitação de metabólitos ou cristais, entre outros. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.366), **negrito nosso.**

Rabdomiólise

Para o desespero dos profissionais que atuam em ambiente restrito como por exemplo as UTIs, a rabdomiólise, acaba por representar cerca de 5 a 10% como fator determinante que pode causar a lesão renal aguda, em virtude disso, tais profissionais devem ficar atentos ao referido fator.

“A rabdomiólise representa cerca de 5 a 10% dos casos de lesão renal aguda em UTI, principalmente em casos de trauma grave. A lesão renal pela rabdomiólise ocorre após trauma, overdose de narcóticos, embolia arterial ou uso de medicamentos que podem induzir grande lesão muscular. Os princípios de tratamento são reposição volêmica rápida e agressiva com pelo menos 4 L diários até estabelecer fluxo urinário de pelo menos 50 mL/hora, idealmente 300 mL/h, eliminação de medicamentos causadores, correção de síndrome compartimental, alcalinização da urina (pH > 6,5). Em pacientes já com diurese estabelecida, o manitol pode ser utilizado, mas seu benefício é duvidoso”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.362,1363), **negrito nosso.**

Síndrome cardiorrenal

Nesse tópico, destacamos a síndrome cardiorrenal tipo 1, a qual caracteriza-se pela disfunção abrupta do coração, resultando em alterações significativas da função renal do paciente, o que leva a um ciclo de retroalimentação fisiopatológica renal.

A síndrome cardiorrenal pode ser dividida em:

“Tipo 1 (aguda): a insuficiência cardíaca (IC) aguda resulta em lesão renal aguda (anteriormente denominada insuficiência renal aguda).

Tipo 2: disfunção cardíaca crônica (p. ex., IC crônica) causa doença renal crônica progressiva (DRC).

Tipo 3: agravamento abrupto e primário da função renal devido, por exemplo, a isquemia renal ou glomerulonefrite, causa disfunção cardíaca aguda, que pode se manifestar por IC.

Tipo 4: a DRC primária contribui para a disfunção cardíaca, que pode se manifestar por doença coronariana, IC ou arritmia.

Tipo 5 (secundário): distúrbios sistêmicos agudos ou crônicos (p. ex., sepse ou *diabetes mellitus*) que causam disfunção cardíaca e renal”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.366,1367), **negrito nosso**.

“Uma piora aguda da função cardíaca pode levar à hipoperfusão renal por meio da redução do volume circulante efetivo ou do aumento da pressão venosa central. Novos conceitos teorizam que um estado de congestão pode ser mais relevante na patogênese da lesão renal aguda do que baixos níveis de pressão arterial e de débito cardíaco, devido ao estreito gradiente de pressão de filtração glomerular entre circulação arterial e venosa. Outros potenciais mecanismos envolvidos são o sistema nervoso simpático e a ativação do SRAA, desequilíbrio em espécies reativas de oxigênio ou produção de óxido nítrico. Em pacientes com disfunção cardíaca, muitas vezes a lesão renal aguda é sobreposta à doença renal crônica, sendo frequentemente desencadeada por uma descompensação aguda de insuficiência cardíaca”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.366,1367), **negrito nosso**.

Desta forma, a literatura atual acabou destacando o papel central da congestão venosa como determinante da lesão renal, reforçando a importância de abordagens individualizadas guiadas por parâmetros clínicos e ultrassonográficos de forma mais rotineira no serviço médico.

O manejo deve ser guiado pela descongestão adequada e pela preservação da função renal, conforme dito, buscando sempre um atendimento individualizado, utilizando o monitoramento clínico e hemodinâmico. Isso porque, como em todas as patologias, o reconhecimento precoce e a integração entre as equipes são fundamentais para a melhoria dos desfechos clínicos, evitando assim, piora clínica.

Síndrome hepatorenal

Um ponto importante sobre a lesão renal aguda (LRA) na cirrose, incluindo a síndrome hepatorenal (SHR), é que ela é, no meio clínico, considerada uma complicação até mesmo comum, porém grave em pacientes cirróticos, o que pode levar a um aumento na morbidade e mortalidade nessa classe de pacientes. A LRA é dividida em duas categorias agudas: LRA não associada à síndrome hepatorenal (SHR) e a lesão renal aguda associada à síndrome hepatorenal (SHR).

“A síndrome hepatorenal (SHR) é talvez a mais amplamente estudada forma de lesão renal aguda em termos de alterações neuro-hormonais. Nessa

síndrome, como na sepse experimental, a lesão renal aguda parece ocorrer sem alterações histopatológicas renais, sendo essencialmente funcional.

Ocorre intensa vasoconstrição renal associada a substancial ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Embora os mecanismos que causam tal ativação sejam debatidos, diminuição da pressão arterial sistêmica secundária à vasodilatação esplâncnica é um evento-chave.

A definição da síndrome SHR é o desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes com cirrose e ascite, nos quais outras causas de falência renal foram excluídas. O diagnóstico é considerado de exclusão e ocorre em 40% dos pacientes com cirrose e ascite durante a evolução da doença. Critérios diagnósticos para SHR Cirrose com ascite.” Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.367), negrito nosso.

“Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 h OU um aumento percentual de creatinina sérica $> 50\%$ em relação à creatinina basal conhecida ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias Sem melhora com reposição volêmica com albumina 1 g/kg (máximo de 100 g/dia) por 48 h.

Ausência de choque

Ausência de tratamento com drogas nefrotóxicas

Ausência de doença renal parenquimatosa que pode ser verificada pela ausência de proteinúria maior que 500 mg/dia, hematúria maior que 50 hemácias/campo e alterações ultrassonográficas renais. A primeira medida na SHR é realizar suspensão de medicamentos que podem piorar a função renal, como diuréticos. Os betabloqueadores também são usualmente descontinuados. O tratamento envolve a expansão volêmica com albumina e o uso de vasoconstritores esplâncnicos, dos quais a terlipressina é a mais estudada”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.367), negrito nosso.

De bom alvitre é sempre deixar claro que o manejo geral da LRA não associada à SHR e da LRA associada à SHR requer uma abordagem sistemática e individualizada para cada paciente. Mesmo que, ao longo dos anos, os tratamentos farmacológicos tenham demonstrado benefício na redução da mortalidade, vamos deixar claro que infelizmente o tratamento da SHR é o transplante hepático, com ou sem transplante renal simultâneo.

Cirurgia de grande porte

Aqui devemos salientar que a lesão renal aguda é proveniente de fatores multimodais, ou seja, vai depender muito do intraoperatório, se houve ou não perda volêmica.

“A lesão renal nesses casos é multifatorial, pois envolve perdas de sangue, aumento de perdas insensíveis, extravasamento de urina para o terceiro espaço, entre outras causas. Os efeitos sistêmicos dos medicamentos anestésicos (p. ex., vasodilatação periférica, depressão do miocárdio, entre outras) são considerados a principal causa de LRA em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. O aumento do nível de citocinas circulantes e de espécies reativas de oxigênio contribui para a lesão renal”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.367,1368), negrito nosso.

LRA associada à cirurgia cardíaca

A lesão renal aguda decorrente das cirurgias cardíacas também é outro fator importante, porém, ainda pouco compreendida pelos pesquisadores.

“LRA é comum em associação com cirurgia cardíaca. A fisiopatologia da LRA associada à cirurgia cardíaca permanece pouco compreendida, embora também seja certamente multifatorial. Os principais fatores presumidamente incluem baixo débito cardíaco pós-operatório (incluindo insuficiência cardíaca

direita), congestão, fatores de risco pré-operatórios, condições predisponentes como DRC e diabetes. A diminuição da perfusão e do fornecimento de oxigênio durante a circulação extracorpórea possui papel importante. Os efeitos da hemoglobina livre, com a inflamação sistêmica, também são fatores significativos”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368), **negrito nosso**.

Hipertensão intra-abdominal

Aqui a lesão renal aguda é em virtude da pressão intra-abdominal, o que leva a uma redução significativa da perfusão renal, em virtude da vasoconstrição das artérias.

“O aumento da pressão intra-abdominal, usualmente acima de 15 mmHg, leva a uma diminuição da perfusão renal devido à vasoconstrição das artérias renais e, sobretudo, à redução da drenagem venosa (compressão das veias renais), bem como ao aumento da pressão hidrostática espacial de Bowman. A inflamação sistêmica, devido à perfusão visceral prejudicada e à produção pelo rim de mediadores inflamatórios, contribui para a lesão renal”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368), **negrito nosso**.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

As glomerulonefrites não podiam ficar de fora como fator causador também da lesão renal aguda, isso porque tal patologia acaba por ativar uma resposta autoimune de forma exacerbada na fisiopatologia renal.

“Em pacientes geneticamente predispostos, diferentes agentes ativam uma resposta autoimune que pode causar lesão glomerular. As glomerulonefrites rapidamente progressivas (GNRP) podem ser primárias ou secundárias, sendo usualmente associadas às glomerulonefrites crescênticas, um grupo de doenças que se caracteriza por extensa proliferação extracapilar (crescentes) em mais de 70% dos glomérulos, com evolução para lesão renal em semanas a meses”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368), **negrito nosso**.

“Dentre as causas possíveis de GNRP, as glomerulonefrites pauci-ímmunes causadas por vasculite de pequenos vasos são responsáveis por aproximadamente 50 a 80% dos casos, com seu pico de incidência na sexta década. A doença pode ser limitada ao rim (glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática) ou decorrer de doença inflamatória sistêmica (granulomatose com poliangite, doença de Churg-Strauss ou poliangite microscópica)”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368), **negrito nosso**.

“A poliangite microscópica pode vir acompanhada de púrpuras, mononeurites ou sintomas gastrintestinais, além de sintomas pulmonares em até 50% dos casos. Já a granulomatose com poliangite pode acometer trato respiratório, causando sinusites crônicas, hemorragia pulmonar e cavitações pulmonares, assim como acometer olhos, ouvidos e rins. O diagnóstico é feito com o achado de arterite granulomatosa em biópsia dos tecidos acometidos, com imunofluorescência negativa (daí o nome pauci-ímmune). Cerca de 90% das vasculites pauci-ímmunes apresentam ANCA positivo:

ANCA-c (antiproteínase 3): mais comum na granulomatose com poliangite.

ANCAp (antimieloperoxidase): mais comum poliangite microscópica e doença de Churg-Strauss. O tratamento deve ser agressivo com pulsoterapia com metilprednisolona 0,5 a 1,0 g/dia por 3 dias e depois prednisona 60 a 80 mg/dia e ciclofosfamida 2 mg/kg de peso via oral ou em pulsos mensais de 0,5 a 1,0 g. A plasmaférese pode ser realizada se hemorragia alveolar concomitante.

Maiores detalhes no manejo podem ser encontrados no Capítulo sobre emergências Reumatológicas”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368), **negrito nosso**.

Nefrite intersticial aguda

Observa-se que todo processo inflamatório acaba gerando reflexo na injúria renal aguda, não poderia ser diferente com a nefrite intersticial aguda.

“A nefrite intersticial aguda (NIA) é um processo inflamatório renal, que pode causar perda de função renal e cursa com infiltrado inflamatório no interstício renal. Em pacientes geneticamente predispostos, drogas ou agentes infecciosos podem ativar uma reação imune. A apresentação “clássica” de erupção cutânea, artralgia e eosinofilia ocorre em apenas 5% a 10% dos pacientes. Essa apresentação é mais comumente associada a certos fármacos, como os derivados da penicilina, em comparação aos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). A febre, o sinal clínico mais comum, está presente em até 50% dos pacientes com NIA induzida por drogas. A erupção cutânea ocorre em um 15 a 30% dos pacientes, sendo geralmente maculopapular”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368,1369), negrito nosso.

“A anormalidade mais comum é o aumento lento e constante da concentração de escórias nitrogenadas no sangue e da concentração sérica de creatinina. Apresentação rápida e fulminante de NIA ocorre com menos frequência. A análise de urina e o exame do sedimento urinário são frequentemente os testes laboratoriais mais úteis. A proteinúria de baixo grau (1-2 +) e a esterase leucocitária positiva são observadas. As medições quantitativas da proteinúria são geralmente inferiores a 1 g/dia, com exceção de pacientes com NIA induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) que podem ter proteinúria em níveis nefróticos. A hematúria macroscópica é rara, enquanto a hematúria microscópica está presente em menos de 50% dos casos. Os leucócitos estão presentes na microscopia de urina em praticamente todos os casos de NIA induzida por metilicina, mas podem estar ausentes em até 50% dos pacientes com NIA em razão de outros fármacos”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368,1369), negrito nosso.

“A eosinofilúria, definida por uma concentração maior que 1% de eosinófilos na urina, tem baixa sensibilidade e especificidade e não deve ser usada para o diagnóstico. A ultrassonografia renal mostra rins normais ou discretamente aumentados com ecogenicidade normal. A cintilografia renal, por sua vez, pode mostrar hipocaptção, característica do processo inflamatório difuso que ocorre na NIA”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368, 1.369), negrito nosso.

“O diagnóstico deve ser suscitado em todos os pacientes com aumento de creatinina sérica e urianálise que mostre aumento de leucócitos na urina, principalmente se eosinofilúria estiver presente. O diagnóstico definitivo é realizado com a biópsia renal, que mostra edema e infiltrado inflamatório intersticial. Os granulomas são raros, mas ocasionalmente observados, especialmente com sarcoidose e NIA induzida por fármacos. O tratamento da NIA depende da doença subjacente que produz a reação inflamatória. Quando o processo patológico está associado a uma doença subjacente, tal como uma malignidade, a terapia é dirigida para a causa identificada. No tratamento da NIA induzida por drogas, a intervenção mais importante é a detecção precoce da doença e a descontinuação do fármaco. Se nenhuma melhora for observada após um período de observação (3 a 5 dias), ou se a função renal estiver declinando rapidamente, um teste com o uso de corticosteroides é uma boa opção. A terapia com corticosteroides, se for indicada, deve ser iniciada 1 a 2 semanas após o diagnóstico, sendo realizada por 4 a 6 semanas com uma retirada lenta. A maioria dos autores recomenda dose de 1 mg/kg de prednisona, com dose máxima de 40 a 60 mg de prednisona”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.368,1369), negrito nosso.

Sempre será importante diferenciar a NIA de outras causas de lesão renal aguda e suspender o medicamento causador são fundamentais para a reversibilidade precoce do quadro. A biópsia renal é o exame diagnóstico definitivo para NIA e,

salvo alterações crônicas observadas na biópsia ou contraindicações presentes, a terapia com corticosteroides é o tratamento de escolha na prática médica.

LRA pós-renal

Não poderíamos deixar de fora do presente estudo a lesão renal aguda pós-renal, Pode ser de causa extrarrenal ou intrarrenal.

“A obstrução extrarrenal (p. ex., hipertrofia da próstata, fibrose retroperitoneal, entre outros) ou intrarrenal (p. ex., nefrolitíase, coágulos sanguíneos, entre outros) leva a um aumento da pressão intratubular, diminuição do fluxo sanguíneo renal e processos inflamatórios que podem resultar em complicações graves, dependendo da função renal anterior, da gravidade da obstrução e do tempo de início na LRA”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.369), negrito nosso.

Nefropatia associada ao contraste

Nesse instituto, a nefropatia associada ao uso de contraste, principalmente para pacientes que já possuem alguma redução da capacidade renal, tanto momentânea ou crônica, infelizmente pode piorar seu quadro. Sabemos que a ressonância nuclear magnética é amplamente utilizada para auxiliar no diagnóstico de diversas patologias; entretanto, sua aplicação deve ser individualizada para cada caso.

“A nefropatia associada ao contraste é uma das principais complicações de exames radiológicos, podendo causar injúria renal que é usualmente reversível, mas pode cursar com lesão renal aguda terminal. Fatores de risco para evolução de nefropatia por contraste incluem: Disfunção renal preexistente com creatinina maior que 1,5 mg/dL, Nefropatia diabética, Idade avançada, Proteinúria, Insuficiência cardíaca grave, Depleção de volume, Mieloma múltiplo, Grande volume de radiocontraste (doses > 125 mL), Uso concomitante de medicações com potencial nefrotóxico”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.369,1.370), negrito nosso.

“Tipo do contraste: Agente iônico e hiperosmolar (1.400-1.800 mOsmol/kg): mais antigo, raramente utilizado atualmente; maior risco de nefrotoxicidade. Tipo do contraste: os novos agentes apresentam menor risco de nefrotoxicidade devido à menor osmolaridade e à ausência de cargas (não iônicos). Os pacientes usualmente apresentam oligúria e aumento da ureia e creatinina 24 a 48 h após exame com contraste. A maioria dos pacientes tem LRA não oligúrica e em muitos casos o único achado da doença é o aumento da ureia e creatinina. Achados sistêmicos, como febre, artralgias e lesões pulmonares, são sugestivos de uma doença sistêmica, como vasculite ou lúpus. A presença de livedo reticular e microêmbolos distais sugere doença ateroembólica. Assim, devemos procurar achados sugestivos da etiologia da LRA. Medidas como reposição salina isotônica (0,9%) 1 mL/kg/h (12 horas antes do procedimento e 12 horas após o procedimento) associada ou não à acetilcisteína (600 mg de 12/12 h) 24 horas antes do procedimento e 24 horas após o procedimento, tiveram benefício em alguns estudos, mas ainda permanecem uma conduta controversa, não sendo recomendados de rotina”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.369.1370), negrito nosso.

Achados clínicos e avaliação inicial

Infelizmente como é de praxe nos rincões afora desse grande País, a lesão renal aguda não poderia deixar de ser diferente das demais patologias, no sentido de apenas ser diagnosticada na fase tardia da doença, ou seja, na grande maioria dos casos, sai da fase aguda para ser descoberta apenas na fase crônica e mais avançada da doença.

“A LRA costuma ser assintomática e manifestações clínicas só aparecem em fase tardia, quando o paciente se encontra em estágio avançado dela. Essas manifestações incluem:

Uremia: o paciente pode apresentar-se com náuseas, vômitos, sangramento do trato gastrointestinal, tamponamento pericárdico, dispneia, hipertensão e alterações neurológicas.

Achados cardiovasculares: hipertensão, congestão pulmonar, edema periférico, arritmias, hipotensão e tamponamento pericárdico.

Achados respiratórios: taquipneia e hiperventilação devido à acidose.

Achados neurológicos: relacionados à uremia como confusão mental, sonolência, convulsão e coma.

Achados gastrointestinais: vômitos, HDA e soluços.

Débito urinário: o paciente pode ter oligúria definida por débito urinário < 400 mL em 24 h ou anúria definida por débito urinário < 100 mL em 24 h. A anúria sugere obstrução total bilateral. A presença de oligúria é sugestiva de LRA em comparação com a doença renal crônica. História clínica e exame físico cuidadosos são importantes na avaliação de pacientes com suspeita de LRA. Fatores de risco para LRA são conhecidos e devem ser lembrados no atendimento: doença renal crônica, insuficiência cardíaca, cirrose hepática, doença pulmonar crônica, diabetes, doenças autoimunes como LES”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.370), **negrito nosso.**

Exames complementares

É muito importante os profissionais lançarem mão, quando disponível, da ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias, pois é o principal e mais acessível exame de imagem para afastar causas obstrutivas, servindo também como base para avaliar se a injúria é aguda ou crônica.

A tomografia computadorizada ou exames de fluxo renal nuclear (doppler/perfusão) em casos selecionados de obstrução incerta ou suspeita vascular têm papel fundamental.

Logicamente existem os exames que devem ser pedidos antes, como por exemplo, marcadores séricos, e urina.

“Exames laboratoriais são importantes para reconhecer e confirmar a LRA, avaliar progressivamente a evolução da função renal e adicionar em termos de diagnóstico diferencial.

O exame de urina 1 costuma ser útil na investigação etiológica. Numa lesão inicial reversível, observa-se elevação da densidade urinária e redução do pH e ausência de elementos celulares e cilindros. Conforme a LRA progride, identificam-se proteinúria, hematúria e cilindros, quadro mais compatível com LRA intrínseca”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.370,1372), **negrito nosso.**

“Caso a urina 1 apresente proteinúria, a quantificação deve ser realizada com relação proteína urinária/creatinina urinária em amostra isolada ou por

proteinúria de 24 h. Os exames possuem boa correlação; assim, no contexto do DE, a primeira parece mais facilmente executável e pode ser utilizada para exclusão de proteinúria significativa. Quando maior que 2 g/24 h, a proteinúria tem origem glomerular provável”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.370,1.372), **negrito nosso**.

“A microscopia urinária é relevante na identificação de células, cilindros e cristais. Ao se detectar sangue na urinálise e ausência de hemácias à microscopia, sugere-se o diagnóstico de nefropatia por pigmento (mioglobina, hemoglobina). Cilindros granulosos são frequentemente associados a necrose tubular aguda (NTA), mas não são específicos; os cilindros céreos costumam se associar a lesão tubular avançada. Pielonefrite costuma se apresentar com numerosos leucócitos, porém nefrite intersticial aguda (NIA) também se caracteriza por esse achado, inclusive com cilindros leucocitários. Classicamente, o achado de eosinófilos > 1% na urina sugere esse diagnóstico; contudo, estudos identificaram esses níveis de eosinofílica em quase totalidade dos casos de LRA.

O sódio urinário, fração excretória de sódio (FENa) e de ureia (FEUr) são ferramentas complementares frequentemente utilizadas na diferenciação entre LRA pré-renal e NTA”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.370,1.371,1.372), **negrito nosso**.

“Uma FENa < 1% é sugestiva de LRA pré-renal, enquanto valores > 2% indicam NTA. Entretanto, algumas condições elevam a FENa falsamente, como doença renal crônica e uso prévio de diuréticos. Contudo, insuficiência cardíaca, síndrome hepatorenal, grande queimado, sepse, rabdomiólise, nefropatia induzida por contraste podem reduzir indevidamente a FENa. A FEUr possui a vantagem de não ser afetada pelo uso de diuréticos e valores menores ou iguais a 35% são compatíveis com LRA pré-renal. Dewitte et al. identificaram na FEUr uma ferramenta sensível e específica para distinguir entre um quadro transitório e persistente, porém diversos estudos falharam em identificar essa capacidade de predição com a FENa. A creatinina sérica é habitualmente solicitada com a ureia. Uma relação ureia/creatinina > 40 é sugestiva de LRA pré-renal e de melhor prognóstico. Diversos fatores interferem nos níveis séricos de ureia, como nutrição (ingesta de proteínas e catabolismo), sangramento gastrointestinal e corticosteroide (elevam a ureia) e hepatopatia avançada (reduzem). A creatinina, por sua vez, é afetada por várias outras condições, como massa muscular, idade, raça e gênero. Macedo et al. estudaram o efeito do acúmulo de fluido na creatinina sérica e observaram que o balanço hídrico acumulado positivo subestima a gravidade da LRA, uma vez esse metabólito é dependente do volume de distribuição. Uma metanálise com 19 estudos com adultos e crianças em diferentes situações identificou o NGAL como um marcador precoce útil de LRA, com capacidade de prever necessidade de diálise e mortalidade. As Tabelas 4, 5 e 6 apresentam os principais exames utilizados na estratificação etiopatológica na LRA”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.371,1.372), **negrito nosso**.

Em alguns casos, conforme visto, a biópsia pode ser interessante no manejo da patologia, servindo como alicerce fundamental para distinguir outras patologias mais graves.

Métodos de imagem

Conforme dito, os profissionais devem lançar mão, quando disponível, da ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias, pois é o principal e mais acessível exame de imagem para afastar causas obstrutivas, servindo também como base para avaliar se a injúria é aguda ou crônica.

A tomografia computadorizada ou exames de fluxo renal nuclear (doppler/perfusão) em casos selecionados de obstrução incerta ou suspeita vascular têm papel fundamental.

“Sugere-se realizar exames de imagem em todos os pacientes com lesão subaguda e naqueles com aumento da creatinina sérica de duração incerta. Na maioria dos pacientes, uma ultrassonografia renal é preferida, em vez de outras modalidades de imagem. No entanto, pacientes com suspeita de cálculos renais ou ureterais geralmente são submetidos à tomografia computadorizada (TC) sem contraste como exame de imagem inicial. A ultrassonografia (USG) renal com Doppler é de grande utilidade na avaliação da LRA. Alterações parenquimatosas renais podem ser facilmente distinguidas pelo ultrassom, com o achado de aumento da ecogenicidade, com especificidade de 96%. Outra utilidade da USG é na LRA pós-renal. A sensibilidade do exame é de 100%, quando há hidronefrose de moderada a importante. A utilização do Doppler é útil ao se avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo por meio do índice de resistividade. Quanto maior esse índice, maior a resistência ao fluxo de sangue durante a diástole. Níveis elevados do índice de resistividade são encontrados em obstrução, sepse, síndrome hepatorenal e outras condições e se correlacionam com pior prognóstico. LRA pré-renal e glomerulopatias não afetam esse índice”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.373), negrito nosso.

Prevenção e tratamento

Importante mencionar que a prevenção e o tratamento da lesão renal aguda vão depender do perfil do paciente, devendo ser individualizada a conduta, não existindo uma receita pronta.

Isso porque pacientes com DRC e TFG < 60 mL/min/1,73m², e pacientes com função renal normal que estão em tratamento como, por exemplo, com um inibidor da ECA (IECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) apresentam risco muito elevado de apresentar o quadro de insuficiência renal aguda se desenvolverem uma doença associada à hipovolemia e hipertensão; isso porque certos medicamentos podem induzir, exacerbar e complicar a IRA.

“Pacientes com LRA em estágio 2 ou 3 de acordo com os critérios KDIGO”.

“Pacientes com LRA em estágio 1 que tenham uma etiologia pouco clara, pacientes que tenham uma duração ou trajetória desconhecida de creatinina elevada, ou se houver preocupação de que a condição possa não ser rapidamente reversível com intervenções simples (como expansão de volume ou remoção de uma medicação). Além disso, pacientes com LRA em estágio 1 devem ser encaminhados à emergência, se apresentarem comorbidades concomitantes e não controladas ou se houver preocupação com sepse. Pacientes com IRA em qualquer estágio atendidos em ambiente ambulatorial com recursos limitados, onde a avaliação diagnóstica inicial ou intervenções (por exemplo, administração de fluidos intravenosos) requerem encaminhamento à emergência”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.373/1.375), negrito nosso.

“O manejo dos pacientes com lesão renal aguda envolve medidas simples como:

1. Verificar fatores reversíveis que possam causar ou contribuir para a perpetuação da LRA, como hipovolemia, hipotensão, baixo débito cardíaco, sepse, obstrução, hipertensão intra-abdominal e drogas nefrotóxicas.

2. Lembrar dos agentes nefrotóxicos mais comuns: contraste iodado, anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos (aminoglicosídeos, anfotericina, vancomicina). Sempre que possível, essas medicações devem ser evitadas em pacientes com suspeita ou risco de LRA.

No caso de LRA pré-renal, convém evitar diuréticos, inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina.

3. Dieta hipossódica e pobre em potássio provavelmente é adequada para a maioria dos pacientes. Proteínas 0,8 a 1 g/kg em pacientes não dialíticos e 1 a 1,5 g/kg se dialítico.

4. Ajustar dose de medicamentos conforme função renal” Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.373/1.375), negrito nosso.

Otimização volêmica e hemodinâmica

Menciona-se que por existir na grande maioria dos casos de IRA uma associação com depleção de volume e sepse, é essencial restabelecer a perfusão renal eficaz o mais rápido possível no paciente, permitindo uma recuperação precoce da função renal, o que acaba ajudando a evitar o desenvolvimento de necrose tubular aguda.

Portanto, o estado volêmico deve ser cuidadosamente avaliado e deve-se tentar classificar o paciente em um dos três estados: hipovolêmico, euvolêmico ou hipervolêmico.

Pacientes hipovolêmicos podem apresentar sinais clínicos de desidratação, oligúria (débito urinário < 30 mL/h) e urina frequentemente concentrada (densidade > 1,020). Frisa-se que não existe um padrão ouro para identificar definitivamente a desidratação do paciente. No entanto, hipotensão (PAS < 110 mmHg), queda postural da pressão arterial com aumento da frequência cardíaca, redução da perfusão periférica/turgor da pele e mucosas secas são sinais indicativos apenas.

“O efeito da expansão volêmica na hemodinâmica e na função renal é frequentemente avaliado por meio da sistematização de erro e tentativa, uma vez que os parâmetros clínicos são inadequados para a avaliação da volemia. Ressuscitação volêmica agressiva e tardia em pacientes críticos foi associada a piores desfechos renais e aumento da mortalidade em grandes estudos observacionais. Independentemente, a expansão volêmica provavelmente deve ser descontinuada em pacientes que não são fluido-responsivos. Por outro lado, em um estudo com 3.000 pacientes em fase precoce de choque séptico, um protocolo com restrição volêmica com balanço zero foi associado a risco de 8,6% de LRA comparado a 5,0% com terapia padrão; assim, em fase precoce de choque séptico parece razoável fazer reposição volêmica”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.377), negrito nosso.

“Na LRA pré-renal, a administração de fluidos melhora a perfusão e função renal. Na NTA isquêmica, dados experimentais sugerem a perda dos mecanismos de autorregulação e, por conseguinte, o fluxo sanguíneo renal torna-se linearmente dependente da pressão arterial. Dessa forma, a perpetuação da hipovolemia, da hipotensão ou vasodilatação gera lesão renal secundária”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.3773), negrito nosso.

“Na insuficiência cardíaca grave ou disfunção diastólica, a perfusão renal é inadequada, a despeito de normo ou hipervolemia. Nesses pacientes, expansões volêmicas adicionais são potencialmente danosas por prejudicarem ainda mais a função cardíaca e causarem edema pulmonar. Não existem diretrizes que definem especificamente como deve ser feito o manejo

volêmico e hemodinâmico de pacientes com LRA. Provavelmente, esse manejo depende da apresentação causal. Por exemplo, uma LRA secundária a sepse possui manejo hemodinâmico e volêmico absolutamente diferente daquela associada à insuficiência cardíaca descompensada”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.377), **negrito nosso**.

Tipo de solução

Frise-se que estudos recentes sugerem que o uso de soluções balanceadas é preferível em muitos cenários de pacientes críticos para evitar sobrecarga de cloro e acidose; por sua vez, o Ringer lactato possui composição eletrolítica mais próxima à do plasma sanguíneo e menor concentração de cloreto do que o soro fisiológico. O lactato presente atua como precursor de bicarbonato, ajudando a amenizar acidoses metabólicas nos pacientes.

Já o Plasma-Lyte/Ringer acetato consiste em soluções tamponadas com acetato ou gluconato que evitam a carga excessiva de cloro e mantêm a tonicidade e o pH muito próximos aos fisiológicos do paciente.

“Diversos estudos foram publicados a respeito do efeito de fluidos em desfechos nos últimos anos. Os *guidelines* do KDIGO recomendam o uso de cristaloides isotônicos em detrimento de coloides sintéticos (amidos) e albumina para expansão volêmica em pacientes com risco de LRA e ausência de choque hemorrágico. Essas recomendações derivam dos grandes ensaios clínicos randomizados em sepse e pacientes críticos que demonstram sua associação com piora de função renal, redução de sobrevida e aumento da necessidade de terapia de substituição renal (TSR) com uso de amidos”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.377/1.378), **negrito nosso**.

“A albumina, por sua vez, foi avaliada no estudo SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*). Nesse estudo, tivemos:

Incluídos 6.997 pacientes críticos.

Sem diferença de mortalidade ou duração de TSR quando comparado albumina iso-oncótica (4%) com solução fisiológica. Benefício no subgrupo de pacientes cirróticos. Um outro ensaio clínico randomizado, ALBIOS (*Albumin Italian Outcome Sepsis*), comparou albumina hiperoncótica (20%) vs. cristaloides em pacientes hipoalbuminêmicos com sepse e choque séptico. O estudo também não identificou diferença de mortalidade ou evolução com LRA grave entre os grupos. Em relação aos cristaloides, diversos estudos retrospectivos evidenciaram que soluções balanceadas (restritas em cloro) se associam a menores incidência de LRA e necessidade de TSR, comparadas ao soro fisiológico. Entretanto, os grandes ensaios clínicos não corroboram essa associação. Um dos mais recentes e importantes deles é o *PLUS trial*, publicado no NEJM em 2022. Foram randomizados mais de 5.000 pacientes admitidos na UTI com necessidade de ressuscitação volêmica para receberem solução balanceada (Plasma-Lyte 148) vs. SF. O estudo foi interrompido precocemente com apenas 57% do planejamento inicial de inclusão devido à pandemia da COVID-19. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade em 90 dias, necessidade de TSR, aumento máximo da creatinina ou dias livres de diálise”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.377/1.378), **negrito nosso**.

Drogas vasopressoras

Na injúria renal aguda, as drogas vasopressoras exercem um papel fundamental; assim, o uso de drogas vasopressoras visa restabelecer a pressão de perfusão renal em pacientes instáveis ou em choque, garantindo que os rins recebam oxigênio e fluxo sanguíneo adequados.

“Uma metanálise publicada em 2005, que incluiu ensaios clínicos sobre o uso da dose renal de dopamina (0,5 a 3 $\mu\text{g/kg/min}$), evidenciou aumento do débito urinário, porém sem prevenir LRA, melhora de desfechos ou impacto em mortalidade. O fenoldopam, um agonista de receptor dopaminérgico tipo 1 que aumenta o fluxo sanguíneo para o córtex renal, foi estudado na LRA. Uma metanálise mostrou a redução do risco de LRA, da necessidade de TSR (6,5% vs. 10,4%; IC 95% 0,34-0,84) e da mortalidade intra-hospitalar (15,1% vs. 18,9%; IC 95% 0,45-0,91) em pacientes em pós-operatório ou UTI. Os resultados expostos na meta-análise precisam ser confirmados em um ensaio clínico de adequado poder antes que se considere o uso de fenoldopam no contexto de LRA”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378), **negrito nosso**.

“Vasopressores são frequentemente considerados prejudiciais à perfusão orgânica. Um estudo revelou que a norepinefrina demonstrava efeitos benéficos no *clearance* de creatinina em pacientes sépticos quando a pressão arterial média (PAM) permanecia acima de 70 mmHg. Outro estudo não reproduziu esse efeito ao se aumentar o alvo de PAM de 65 mmHg para 85 mmHg. O estudo VASST (*Vasopressin in Septic Shock Trial*) não encontrou diferença na mortalidade ou em disfunção orgânica ao comparar noradrenalina com vasopressina, muito embora a análise *post hoc* tenha demonstrado que a vasopressina pode reduzir a gravidade da LRA em paciente com LRA estágio I”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378), **negrito nosso**.

Diuréticos de alça

Fato interessante, no uso de diuréticos de alça nos casos de injúria renal aguda, foi a descoberta de que apesar de falhar na prevenção da IRA, a medicação auxilia no tempo de terapia de substituição renal, ou seja, menos sessões de diálise para os pacientes.

“Estudos pequenos, unicêntricos, que avaliaram o uso de diuréticos para prevenir LRA, falharam em demonstrar benefício. Uma meta-análise não demonstrou benefício com o uso de diuréticos de alça para reduzir mortalidade ou otimizar a recuperação da LRA, porém demonstrou menor tempo de terapia de substituição renal. Duas outras metanálises confirmaram a ausência de benefício quanto a mortalidade intra-hospitalar, necessidade de TSR e redução do número de sessões de diálise. Uma coorte de 552 pacientes sugeriu que o uso de diuréticos se associava a aumento de mortalidade, porém um estudo epidemiológico prospectivo multicêntrico com 1.743 pacientes não confirmou esses achados. Um aumento do risco de ototoxicidade com altas doses de diurético pode ocorrer. Ainda assim, um estudo mostrou que diuréticos são prescritos em dois terços desses pacientes”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378), **negrito nosso**.

“Em pacientes hipervolêmicos, o uso de diuréticos pode ser justificado. Em pacientes sem tratamento prévio com diurético, começamos com 80 mg de furosemida intravenosa (IV) ou equivalente e avaliamos a resposta. Os pacientes que tomavam diuréticos antes do início da LRA devem receber uma dose que seja pelo menos o dobro da dose anterior. Se não houver aumento definitivo no débito urinário dentro de duas horas após uma dose de diurético IV, podemos administrar o dobro da dose inicial (máximo de 200 mg em dose única de furosemida IV ou equivalente). A adição de um diurético tiazídico, como a hidroclortiazida, às vezes é administrada em conjunto com a furosemida para aumentar a produção de urina, o que foi benéfico no estudo CLOROTIC. A falta de resposta a uma dose de 200 mg de furosemida IV ou equivalente, com ou sem diurético tiazídico, pode sugerir a necessidade de diálise para controle da volemia”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378), **negrito nosso**.

“Investigadores avaliaram a capacidade de predição de evolução para LRA AKIN 3 após teste de estresse com furosemida (administração intravenosa de 1 a 1,5 mg/kg). Com área abaixo da curva ROC de 0,87, a avaliação de débito urinário após 2 horas da administração foi superior à utilização de qualquer outro biomarcador (FENa, KIM-1, IL 18, TIMP-2, dentre outros), exceto NGAL sérico, testado para prever progressão ao estágio 3 e a única ferramenta capaz de prever necessidade de TSR. O ponto de corte ideal é a diurese de 200 mL nas primeiras 2 horas, com sensibilidade 87,1% e especificidade de 84,1% para predição de LRA AKIN 3”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378), **negrito nosso.**

Correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos

Ponto muito importante é o fato de que nos pacientes que apresentam IRA, a correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos deve ser priorizada, uma vez que a IRA por si só já altera os eletrólitos, em especial a elevação do potássio que a depender pode ser fatal.

“A LRA limita a capacidade dos rins de manter o equilíbrio eletrolítico e acidobásico. Na condição de oligúria, esse equilíbrio é mais difícil de ser atingido, o que justifica a necessidade de monitorização frequente de eletrólitos principalmente com o intuito de evitar hipercalemia grave. A hipercalemia deve ser prontamente tratada se $K^+ > 6,0$ mEq/L. Pacientes com LRA grave e alterações eletrocardiográficas têm indicação de cálcio e outras terapias para diminuir o K^+ e necessitam de terapia de substituição renal. Uma metanálise da Cochrane suporta o uso de salbutamol e de glicoinsulina isoladamente ou em combinação para manejo emergencial da hipercalemia. As resinas de troca e o cloreto de cálcio podem ser recomendados na ausência de contraindicação gastrointestinal e o cálcio se alterações eletrocardiográficas ou arritmias”. “Hipocalcemia e hiperfosfatemia são comuns na LRA. Entretanto, não há estudos randomizados que avaliaram o benefício de tratar essas alterações. Sugere-se o tratamento da hiperfosfatemia > 6 mg/dL. Quelantes a base de cálcio ou outros quelantes (Sevelamer) podem ser utilizados para esse fim, além de restrição de fósforo na dieta. A reposição de cálcio deve ser evitada ao máximo devido ao risco de precipitação de fosfato de cálcio, sobretudo em níveis alarmantes de fósforo (maiores que 8 a 10 mg/dL).” “A acidose metabólica é o distúrbio ácido-base mais comum em pacientes críticos com LRA. Até 2018, o tratamento da acidose metabólica na LRA não tinha sido adequadamente avaliado em ensaios clínicos randomizados, e as suas consequências eram pouco claras. A maioria dos especialistas no tema recomendava que acidemia grave ($pH < 7,1$) indicaria prescrição de bicarbonato. Com o intuito de avaliar o impacto do uso de bicarbonato na morbimortalidade, o estudo BICAR-ICU foi publicado em 2018. Nesse estudo, tivemos: 389 pacientes em UTI com pH menor ou igual a 7,2 randomizados para receber $NaHCO_3$ 4,2% com alvo de pH de 7,3 ou não manejar farmacologicamente a acidemia”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378/1.379), **negrito nosso.**

“Desfecho primário composto foi mortalidade em 28 dias e ao menos uma disfunção orgânica no sétimo dia. Sem diferença entre os grupos, mas pacientes com disfunção renal tiveram benefícios. Assim, um alvo de $pH > 7,2$ pode ser adequado em pacientes com disfunção renal”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.378/1.379), **negrito nosso.**

Isso dito, fica evidente que a monitorização dos pacientes que apresentam a injúria renal aguda deve ser priorizada, porém, sabemos que apesar de indicar ser fácil tarefa, na verdade não o é.

Terapia de substituição renal

A terapia de substituição renal (TSR) para pacientes com lesão renal aguda (LRA) em unidade de terapia intensiva (UTI) é tarefa desafiadora na prática médica, pois os profissionais têm que ter em mente no dia a dia no manejo dos pacientes a necessidade imperativa de equilibrar os níveis de substâncias bioquímicas e a remoção de fluidos indesejáveis em face da circulação instável.

“A decisão de indicar terapia de substituição renal ou diálise depende de fatores como nível de K⁺, volemia, estado ácido básico, valores de ureia e creatinina, evolução da doença e complicações associadas à LRA. A evidência de se manter balanço hídrico negativo ou neutro na LRA sem congestão pulmonar é fraca. Estudos observacionais indicam que o balanço positivo acumulado em pacientes críticos com LRA é fator de risco independente de mortalidade em 60 dias, porém faltam ensaios clínicos randomizados que confirmem esses dados. Dessa forma, considera-se a TSR precocemente em pacientes com LRA complicada com edema pulmonar refratário”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379), negrito nosso.

“A acidose metabólica é uma complicação comum, resultado da combinação do acúmulo de ácidos não voláteis (lactato, fosfato, ácidos metabólicos não excretados) e do uso de soluções ricas em cloro. A TSR é extremamente eficaz na sua correção e algumas evidências apontam, inclusive, para superioridade de modalidade contínua sobre a intermitente no que concerne à duração do efeito. A indicação de TSR evitaria a administração de bicarbonato de sódio e suas complicações associadas. Não há um limite de pH, bicarbonato ou excesso de bases (*base excess*) estabelecido para se iniciar a diálise; porém, como o pH < 7,1 se associa a disfunções miocárdicas e metabólicas, considera-se a intervenção antes que a acidemia atinja esses valores”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379/1.380), negrito nosso.

“Quanto à hipercalemia, da mesma maneira, não há um limite estabelecido acima do qual se indica TSR. Considera-se improvável miocardiotoxicidade em níveis menores que 6,5 mEq/L. Porém, sabe-se que a excreção de potássio pela diurese é pouco efetiva na LRA. Assim, a indicação de diálise não deve ser adiada caso as medidas iniciais para hipercalemia tenham pouca resposta. Manifestações como encefalopatia, pericardite e diátese hemorrágica fazem parte da síndrome urêmica. Ressalta-se, entretanto, que alterações do nível de consciência e risco hemorrágico são, via de regra, multifatoriais nesse contexto e dificilmente são individualmente atribuídas à LRA. A pericardite urêmica, contudo, requer início imediato de TSR devido ao seu alto risco de tamponamento”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379/1.380), negrito nosso.

“Muito se tem discutido a respeito do momento da indicação da TSR nos pacientes com LRA. Com base nas revisões sistemáticas e na maioria dos ensaios clínicos até então publicados, o início precoce (antes do desenvolvimento das indicações urgentes) parece não reduzir a mortalidade. Notavelmente, um estudo (*ELAIN trial*) identificou menor mortalidade em 60 dias em pacientes que receberam diálise precoce, porém nesse estudo a diferença média de início da TSR foi de apenas 21 horas entre os grupos, o que torna pouco provável que o momento do início da diálise seja o real responsável pela diferença de mortalidade entre os grupos. Vale ressaltar ainda que o ELAIN incluiu, na sua maioria, pacientes em pós-operatório, o que compromete a generalização dos seus resultados”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379/1.380), negrito nosso.

“A título de exemplo, uma das revisões sistemáticas mais relevantes sobre o tema foi publicada pela Cochrane em 2022 e incluiu 12 ensaios clínicos comparando diálise precoce vs. tardia na LRA. Não foram evidenciadas diferenças na mortalidade em 30 dias, risco de óbito ou não recuperação da função renal em 90 dias ou recuperação da função renal livre de diálise em 30

dias. Houve associação, contudo, entre a TSR precoce e menor duração de internação hospitalar, aumento do risco de hipotensão e de arritmias cardíacas. Uma avaliação individualizada de risco-benefício mostrou que o entendimento do comprometimento de outros sistemas secundários à disfunção renal e da evolução de melhora ou de piora do quadro clínico geral e a adição dos novos biomarcadores à prática clínica diária devem nortear a decisão do momento da instituição da TSR. Outra discussão frequente remete à modalidade de TSR a ser iniciada. Alguns autores recomendam os métodos contínuos por se associarem a instabilidade hemodinâmica com menor frequência e intensidade que os intermitentes. Outra possível vantagem seria uma potencial menor dependência de diálise após a alta hospitalar com a TSR contínua. Os ensaios clínicos disponíveis para comparação entre os métodos falharam em identificar diferenças em termos de sobrevida”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379/1.380), **negrito nosso**.

“Independentemente das evidências atuais, a terapia contínua parece ser mais adequada em alguns casos: edema cerebral (redução lenta e gradual da osmolaridade plasmática), estados de hipercatabolismo, necessidade de controle fino da ultrafiltração, insuficiência cardíaca (benefício teórico do menor risco de alterações hemodinâmicas)”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.379/1.380), **negrito nosso**.

Observa-se que o uso de inotrópicos e aumento da permeabilidade capilar por si só em alguns estudos não demonstraram benefício em termos de mortalidade; presume-se que terapias contínuas, como diálise peritoneal (DP) e hemofiltração ou hemodiafiltração venovenosa, sejam mais bem toleradas por pacientes com instabilidade hemodinâmica, hipertensão intracraniana (HIC) e insuficiência hepática. Nesse sentido, um mesmo paciente pode necessitar de mais de um tratamento ao longo de sua evolução clínica.

Prognóstico e conclusão

Fica evidente que, apesar dos esforços contínuos, a taxa de mortalidade associada à IRA (Insuficiência Renal Aguda) permanece elevada ao longo dos últimos anos. Sabemos que um dos principais fatores que contribuem para isso é o fato do diagnóstico tardio.

Além da mortalidade, a IRA sempre foi e será um importante fator para o início e o estabelecimento da DRC (Doença Renal Crônica) e, infelizmente, para a progressão da DRC ao estágio terminal.

Ressalta-se que os desafios na busca por uma terapia farmacológica eficazmente comprovada para o manejo da IRA surgiram devido à origem multifacetada e à complexidade do histórico clínico dos pacientes com a referida patologia.

“Cerca de um terço dos pacientes que desenvolvem LRA durante a internação apresentam necessidade de terapia de substituição renal após a alta hospitalar. Há crescente interesse no efeito da LRA no desenvolvimento de doença renal crônica estágio final (*end-stage renal disease – ESRD*). Dados norte-americanos apontam a NTA como causa de ESRD em 1,7% dos pacientes entre 1999 e 2003. Caso a disfunção da lesão renal aguda persista por mais de 72 horas, a literatura corrente tem se referido à condição como doença renal aguda (*acute kidney disease*); após 90 dias convencionou-se como doença renal crônica”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.381), **negrito nosso**.

“A mortalidade intra-hospitalar da LRA que requer TSR chega a ser maior que 50%, porém os desfechos de longo prazo não são bem descritos. Em uma revisão de Goldberg e Dennen identificou-se que 12,5% dos pacientes sobreviventes que necessitaram de TSR na internação ainda permaneciam dependentes de diálise em 1 a 10 anos de *follow-up*. Aproximadamente 40% dos pacientes com LRA com necessidade de TSR apresentam DRC”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.381), negrito nosso.

“Acredita-se que otimizar o prognóstico de LRA acarretaria em menor incidência de DRC e ESRD. Há discordância quanto aos achados da influência da modalidade de hemodiálise na internação (contínua vs. intermitente) e desfechos de longo prazo. Três estudos sugeriram que a TSR contínua reduzia o risco de dependência de diálise. Uma metanálise recente, entretanto, evidenciou nenhum impacto. Um risco de 40% de óbito em 2 anos após alta de pacientes com LRA foi observado. Os *guidelines* do KDIGO recomendam seguimento com nefrologista dentro de 90 dias após a LRA, o que reduz em 24% esse risco de óbito em 2 anos”. Segundo (Lucas Marino [et al]. Ano 2024. Pg. 1.381), negrito nosso.

Diante do que foi visto, não podemos deixar de falar nesta conclusão que infelizmente o Brasil está longe de conseguir alcançar metas desejáveis no sentido de diagnóstico precoce e tratamento eficaz, o que reduziria significativamente a mortalidade.

Referências

1. Medicina de emergência: abordagem prática / editores Ludhmila Abrahão Hajjar et al. 18. ed. rev. e atual. Santana de Parnaíba, SP: Manole; 2024.
2. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):240-251.
3. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1431-1442.
4. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):659-667.
5. Bell M, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2007 May;33(5):773-780.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):756-766.
7. Block CA, Schoolwerth AC. The epidemiology and outcome of acute renal failure and the impact on chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2006 Nov-Dec;19(6):450-454.
8. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009 Aug;76(4):422-427.
9. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med*. 2005 Apr;33(4):780-786.
10. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):84.
11. Chawla LS, Domm A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(3):c145-c150.
12. Dewitte A, Biais M, Petit L, et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *J Crit Care*. 2012 Oct;27(5):505-510.

13. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;9(2):382-394.
14. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of kidney replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 23;11(11):CD010612.
15. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006 Nov 18;333(7577):1044.
16. Finfer S, Micallef S, Hammond NE, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):815-826.
17. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):510-524.
18. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1506-1515.
19. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):122-133.
20. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Jul;15(3):297-307.
21. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. 2010 Jan;36(1):83-91.
22. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):901-908.
23. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):956-961.
24. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):962-967.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
26. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):2023-2031.
27. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Oct;8(10):589-601.
28. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jan;49(1):56-68.
29. Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014 Jul 8;18(4):R144.
30. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2010 May 6;14(3):R82.
31. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003235.
32. Matsuura R, Srisawat N, Claure-Del Granado R, et al. Use of the renal angina index in determining acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2018 Feb 3;3(3):677-683.
33. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):1857-1862.

34. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;85(3):513-521.
35. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20):1901-1911.
36. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021 Aug;47(8):835-850.
37. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1949-1964.
38. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jul 7;392(10141):31-40.
39. Sinert R, Peacock PR. Acute kidney injury. In: Tintinalli's Emergency Medicine. 2016.
40. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1669-1677.
41. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2010;14(5):R191.
42. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012 Oct 17;308(15):1566-1572.
43. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 May 24-31;315(20):2190-2199.