



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

CRISTINA PRATA AMENDOLA

**AVALIAÇÃO DO USO DA TERAPIA DIRIGIDA
POR METAS NA REVERSÃO DA INJÚRIA RENAL
AGUDA EM PACIENTES INTERNADOS EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

São José do Rio Preto
2016

CRISTINA PRATA AMENDOLA

**AVALIAÇÃO DO USO DA TERAPIA
DIRIGIDA POR METAS NA REVERSÃO DA
INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES
INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor
no Curso de Pós-graduação em
Ciências da Saúde, Eixo Temático:
Medicina Interna.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Suzana Margareth Ajeje
Lobo

São José do Rio Preto
2016

Amendola, Cristina Prata.

Avaliação do uso da terapia dirigida por metas na reversão da injúria renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. São José do Rio Preto, SP 2016.

50 p.

Orientador: Dr^a Suzana Margareth Ajeje Lobo.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2016

1.Terapia Dirigida por Metas. 2.Oferta de Oxigênio. 3.Otimização Hemodinâmica.4.Insuficiência Renal Aguda. 5.Creatinina. 6.Clearance de Lactato.

CRISTINA PRATA AMENDOLA

**AVALIAÇÃO DO USO DA TERAPIA DIRIGIDA POR METAS NA
REVERSÃO DA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES
INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

Presidente e Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suzana Margareth
Ajeje Lobo

2º Examinador: Prof. Dr. Emerson Quintino de Lima

3º Examinador: Prof. Dr. João Manoel Silva Júnior

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. Luciana Coelho Sanches

5º Examinador: Prof. Dr. Jorge Luis Santos Valiatti

Suplentes: Prof. Dr. Leandro Junior Lucca
Prof. Dr. Rodrigo José Ramalho
Prof^a. Dr^a. Lilia Nigro Maia
Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann
Prof. Dr. Mário Abbud Filho

São José do Rio Preto, __/__/____.

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| Dedicatória | i |
| Agradecimentos..... | ii |
| Epígrafe..... | iii |
| Lista de Figuras | iv |
| Lista de Tabelas e Quadros..... | v |
| Lista de Abreviaturas e Símbolos..... | vi |
| Resumo | vii |
| Abstract | viii |
| 1 Introdução | 9 |
| 1.1 Classificação clínica da IRA | 15 |
| 1.2 Fisiopatologia da IRA | 16 |
| 1.3 IRA Pré-Renal..... | 16 |
| 1.4 Necrose Tubular Aguda | 17 |
| 1.5 Racional | 17 |
| 1.6 Objetivos..... | 20 |
| 1.6.1 Objetivo Geral..... | 20 |
| 1.6.2 Objetivos Específicos | 20 |
| 2 Métodos..... | 20 |
| 2.1 Análise Estatística | 24 |
| 3. Resultados | 25 |
| 4 Discussão | 39 |
| 5 Conclusão..... | 41 |
| Referências Bibliográficas..... | 42 |

Dedicatória

Aos meus avós Paulo (in memoriam) e Scylla que sempre serão um exemplo e uma inspiração na minha vida profissional.

Ao meu marido Martin Diego pela compreensão, companheirismo e incentivo durante essa jornada.

Ao meu filho Luca por deixar a minha vida mais colorida.

Ao meu pai Chicão (in memoriam), que sempre me apoiou incondicionalmente e que me faz falta todos os dias...

À minha mãe Beatriz, minha irmã Daniela, meus irmãos Chico e Bruno, meu primo Henrique e a tia Marli sempre presentes.

Agradecimentos

À prof^a Dra Suzana Lobo por trabalhar ao seu lado, não somente nesse projeto, mas em tantos outros. Obrigada pelos ensinamentos e pela oportunidade de crescimento nesses anos de convívio. Minha admiração por sua dedicação à Medicina Intensiva.

Ao João Manoel, meu grande amigo e meu companheiro na vida profissional. Seus ensinamentos foram fundamentais.

Ao Dr. Emmamnuel Burdmman e ao Dr. Emerson Quintino de Lima pela valorosa colaboração.

Aos meus colegas e toda equipe da UTI, em especial a Luciana e Taísa, do Hospital de Câncer de Barretos- Fundação PIO XII pela compreensão, apoio e coberturas nas minhas ausências durante o doutorado.

À equipe do Núcleo de Apoio e Pesquisa da Fundação PIO XII, em especial ao Marco e Anderson pelo apoio e profissionalismo.

Ao Martins e Rafael pela valiosa ajuda em todos os momentos.

Epígrafe

O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.
Guimarães Rosa

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Estágios e manejo da IRA..... | 15 |
| Figura 2 – Modelo conceitual do desenvolvimento e curso clínico da IRA. | 18 |
| Figura 3 - Algoritmo da Terapia Dirigida por Metas (TDM). | 23 |
| Figura 4 - Randomização e seguimento dos pacientes dos grupos controle e TDM. | 26 |
| Figura 5 - Proporção de pacientes clínicos e cirúrgicos em ambos os grupos.. | 27 |
| Figura 6 - Fatores de Risco para IRA..... | 29 |
| Figura 7 – Índice Oferta de oxigênio (IDO ₂) e índice resistência vascular sistêmica (IRVS) durante as oito horas de período do estudo no grupo TDM.. | 33 |
| Figura 8 – Saturação venosa central de oxigênio durante as oito horas do período de estudo nos grupos TDM e Controle..... | 33 |
| Figura 9 – Lactato Sérico durante as oito horas do período de estudo nos grupos TDM e Controle. | 34 |
| Figura 10 - Mortalidade na UTI e no hospital no grupo controle e intervenção.. | 36 |
| Figura 11 - Clareamento de lactato >15 % e necessidade de HD | 36 |
| Figura 12 - Clareamento de lactato >10 % e alta hospitalar. | 37 |

Lista de Tabelas e Quadros

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Dados Demográficos: Grupo Controle versus Grupo TDM. | 28 |
| Tabela 2 - Medidas de intervenções durante as oito horas de protocolo..... | 30 |
| Tabela 3 - Sinais vitais e variáveis de perfusão durante as oito horas de estudo. | 31 |
| Tabela 4 - Sinais vitais e variáveis de perfusão durante as oito horas de estudo. | 32 |
| Tabela 5 – Desfechos Primários e secundários. | 35 |
| Tabela 6 - Estimativa da Odds Ratio (OR) para necessidade HD pelo modelo de regressão logística ajustado e não ajustado para centro. | 38 |
| Tabela 7 - Estimativa da Odds Ratio (OR) para mortalidade hospitalar pelo modelo de regressão logística ajustado e não ajustado para centro..... | 38 |

Lista de Abreviaturas e Símbolos

TDM: Terapia Dirigida por Metas
IRA: Injúria Renal Aguda
IDO₂: Índice de Oferta de Oxigênio
SvcO₂: Saturação Venosa Central de Oxigênio
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
D_O₂: Oferta de Oxigênio
DC: Débito Cardíaco
VO₂: Consumo de Oxigênio
AKIN 1: Acute Kidney Injury Network Stage 1
Cr: Creatinina
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio
ACCP/SCCM: College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
ECG: Eletrocardiograma
FC: Frequência Cardíaca
PVC: Pressão Venosa Central
PAM: Pressão Arterial Média
IC: Índice Cardíaco
IRVS: Índice de Resistência Vascular Sistêmica
TSR: Terapia de Substituição Renal
HD: Hemodiálise
RR: Risco Relativo
IC: Intervalo de Confiança
Hb: Hemoglobina
SaO₂: Saturação Periférica de Oxigênio
NYAH III ou IV: New York Heart Association III ou IV
ISRCTN: International Standart Randomized Controlled Trial Number
AUC: Area Under the Curve
TFG: Taxa de filtração Glomerular

Resumo

Introdução: A Injúria Renal Aguda (IRA) é observada em uma proporção substancial de pacientes admitidos em UTI. O manejo intensivo dos parâmetros hemodinâmico e de oxigenação, como a Terapia Dirigida por Metas (TDM), pode prevenir a IRA, no entanto, não está claro se essa estratégia de tratamento é capaz de atenuar a piora da função renal ou diminuir a mortalidade em pacientes com IRA precoce. **Objetivo:** Avaliar se a TDM iniciada em estágio precoce da IRA pode promover uma mudança na sua evolução. **Materiais e Métodos:** Tratou-se de um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado, desenvolvido em UTI. Pacientes com IRA precoce foram randomizados e divididos em dois grupos, um grupo foi submetido a terapia padrão (Controle) e o outro a um tratamento intensivo guiado por uma TDM durante oito horas no intuito de maximizar a oferta de oxigênio. Os dois grupos foram monitorados até a alta hospitalar ou óbito. **Resultados:** Um total de 143 pacientes foram elegíveis para o período do estudo e 99 pacientes foram randomizados para um dos dois grupos. No grupo TDM, a saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) aumentou significativamente e o lactato sérico diminuiu significativamente em relação ao basal ($p = 0,001$) comparado com o grupo Controle ($p = 0,572$). Um clareamento de lactato sérico maior ou igual a 10% durante a TDM associou-se a uma diminuição significativa da chance de morte (OR 0,37 IC 95% 0,14-0,97, $p=0,044$). Não houve diferença na comparação entre as medidas de creatinina sérica ($p=0,96$) ou na necessidade de hemodiálise entre os dois grupos ($p = 0,82$). A mortalidade hospitalar diminuiu significativamente no grupo TDM (33% vs. 51%; RR: 0,61, CI 95% 0,37–1,00, $p = 0,048$, Número Necessário para Tratar = 5). **Conclusão:** A TDM não modificou a evolução para IRA, mas pode ter determinado melhor sobrevida por provável melhora da perfusão tecidual.

Palavras-chave: Terapia dirigida por metas, oferta de oxigênio, otimização hemodinâmica, Insuficiência renal aguda, Injúria renal aguda, creatinina, clareamento de lactato.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is observed in a substantial proportion of patients admitted to intensive care unit and is a significant predictor of poor outcomes. The management of hemodynamic and oxygenation parameters, known as goal-directed therapy (GDT), may prevent AKI, however, it is not known if this treatment strategy can mitigate renal impairment or decrease mortality in patients with early AKI. **Background:** To assess whether GDT promoted in the early stage of AKI can change AKI course. **Material and Methods:** This was a prospective, randomized, controlled, and multicenter study carried out in the Intensive Care Unit. Patients with early AKI were randomly allocated to a standard care (Control) or GDT group with 8-h intensive treatment to maximize oxygen delivery. The two groups were monitored until hospital discharge or death. **Results:** A total of 143 patients were eligible and 99 patients were randomized either of the two groups. In the GDT group, central venous oxygen saturation (ScvO₂) significantly increased and serum lactate significantly declined ($p = 0.001$) compared with the Control group ($p = 0.572$). A lactate clearance higher or equal 10% during GDT was associated with a significant decrease in the odds of death (OR 0.37 IC 95% 0.14-0.97, $p=0.044$). There was no difference in SCr difference ($p=0.96$) or the need for renal replacement therapy between groups ($p = 0.82$). In-hospital mortality was significantly decreased in the GDT group (33% vs. 51%; RR: 0.61, CI 95% 0.37–1.00, $p = 0.048$, Number needed to treat = 5). **Conclusion:** GDT in patients with early AKI did not change AKI course but it seems to determine better survival.

Keywords: Goal-directed therapy, oxygen delivery, hemodynamic optimization, acute kidney injury, acute renal failure, serum creatinine, lactate clearance.

1 Introdução

Insuficiência Renal Aguda (IRA) é definida como a redução aguda da função renal em horas ou dias. Refere-se principalmente à diminuição do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário, ocorrem também distúrbios no controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido - base⁽¹⁾.

Atualmente o termo usado para definir essa síndrome é Injúria Renal Aguda (IRA), proposto com o intuito de enfatizar que o processo contínuo de injúria renal se inicia muito antes que a perda renal da função de excreção possa ser detectada por exames laboratoriais padrões. Sugere também um processo dinâmico em relação ao prognóstico e com aumento de mortalidade relacionada a pequenos aumentos na creatinina sérica(Cr)⁽²⁾.

A IRA foi reconhecida como uma desordem grave e devastadora durante a primeira e segunda guerras mundiais no século 20. Na primeira Guerra, foi descrita pela primeira vez e passou a ser estudada de forma sistemática durante a Segunda Guerra Mundial. Observou-se que muitos indivíduos previamente saudáveis, resgatados dos escombros e que sobreviviam aos ferimentos iniciais, desenvolviam importante diminuição do volume urinário (oligúria) e uremia. Denominou-se esse quadro, que apresentava altíssima mortalidade, síndrome do esmagamento (“crush syndrome”). Durante a Guerra da Coréia (1950), a disponibilidade de métodos substitutivos de depuração renal (diálise) em hospitais de campanha, reduziu de forma dramática a mortalidade dos pacientes com IRA para aproximadamente 50%. Na Guerra do Vietnã (1955-1975) desenvolveram-se as técnicas de punção venosa profunda (o “intracath”), para permitir a reposição endovenosa precoce de grandes quantidades de fluidos nos soldados feridos em batalha, diminuindo significativamente a incidência de IRA. Na Guerra da Coréia em 1950, militares feridos foram submetidos a longas sessões de hemodiálise (HD). Houve uma redução da mortalidade de 90% para 50%^(3, 4).

O Acute kidney dialysis quality initiative (ADQI) publicou em 2002 que mais de 35 definições de IRA eram usadas na literatura médica, e que abrangiam desde leve piora da função renal (25% de aumento de creatinina) até IRA com necessidade de hemodiálise⁽⁵⁾.

Chertow et al. analisaram 9210 pacientes que tiveram 2 medidas de creatinina mensuradas durante o período de internação. Esses autores aplicaram 9 definições de IRA comumente usadas: a mais sensível registrou aumento de Cr > ou igual 0,3mg/dl e a mais específica, um aumento maior ou igual a 2 de creatinina. De acordo com a definição aplicada a razão de chance para morte hospitalar aumentou, variando de 4,1 a 16,4 vezes. Esse estudo ilustrou claramente que até mesmo pequenas alterações na função renal estão associadas a um impacto importante na mortalidade hospitalar⁽⁶⁾.

Em 2004, na tentativa de padronizar a definição e classificação de gravidade de IRA, resultou em um sistema conhecido como RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease). A proposta desse consenso é traçar recomendações que possam ser comparáveis, tanto na definição quanto nos diferentes estágios da doença⁽⁷⁾.

Nesta perspectiva, as mudanças na creatinina sérica basal refletem alterações na taxa de filtração glomerular. Embora a medida de volume urinário seja inespecífica, em alguns casos a diminuição acentuada do volume de urina precede as alterações bioquímicas. Esses parâmetros (creatinina sérica e volume urinário) foram utilizados para a estratificação da doença. O sistema RIFLE de classificação define três classes de gravidade da IRA (Risk, Injury, Failure) e engloba também parâmetros de evolução da perda aguda da função renal (Loss, End Stage kidney Disease)^(7, 8).

Nesse estudo da ADQI o termo utilizado para definir a perda aguda da função renal ainda era a IRA definida como perda abrupta da função renal entre um e sete dias, persistindo por mais de 24 horas, correspondendo a um aumento da creatinina sérica basal igual ou superior a 50%, ou um volume urinário menor que 0,5ml/kg/h por mais de 6 horas⁽⁸⁾.

Quadro 1 - Critérios de RIFLE para IRA.

| CLASSIFICAÇÃO PROPOSTA PARA LESÃO RENAL AGUDA - RIFLE | | |
|---|---|--|
| Classificação RIFLE | Critério TFG | Critério débito urinário |
| Risco (Risk) | Aumento cr x 1,5 ou diminuição da TFG > 25% | Diurese < 0,5 ml/kg/h em 6 h |
| Injúria (Injury) | Aumento cr x 2 ou diminuição da TFG > 50% | Diurese < 0,5 ml/kg/h em 12 h |
| Falência (Failure) | Aumento cr x 3 ou diminuição da TFG > 75% ou cr > 4 mg/dl | Diurese < 0,3 ml/kg/h em 24 h ou anúria por 12 h |
| Perda da função renal (Loss) | Perda da função renal por > 4 semanas | |
| Estágio final de doença renal (end-stage kidney disease) | Necessidade de diálise por > 3 meses | |

*TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Em 2007, o AKIN publicou uma nova proposta de definição e estadiamento da injúria renal aguda, sugerindo pequenas modificações nos critérios de RIFLE e propondo que IRA correspondesse a uma redução abrupta (em 48 horas) da função renal definida como aumento absoluto da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dl, aumento percentual na creatinina sérica maior ou igual a 50% ou redução do volume urinário (menos que 0,5ml/kg/h por mais de 6 horas)⁽⁹⁾.

Quadro 2 - Critérios de AKIN para IRA.

| Estágio | Critério de Creatinina sérica | Critério débito urinário |
|---------|--|--|
| 1 | Aumento na creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento maior que 150 a 200% (1,5-2x) do valor basal | Menos de 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas |
| 2 | Aumento na creatinina sérica maior ou igual a 200 a 300% (2-3x) do basal | Menos de 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas |
| 3 | Aumento na creatinina sérica maior 300% (>3x) do valor basal ou creatinina sérica maior ou igual a 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL | Menos de 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas h |

Mais recentemente, foram propostas pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney injury Work Group alterações para estadiamento da lesão renal aguda. Essa nova classificação foi importante para a prática clínica principalmente no que diz respeito ao critério tempo; o KDIGO abrange tanto os critérios AKIN como RIFLE contemplando alterações de creatinina sérica dentro de 48 horas ou queda do ritmo de filtração glomerular em 7 dias. Além disso, acrescentou ao estágio 3 do AKIN indivíduos menores de 18 anos com taxa de filtração glomerular < 35 ml/min e também aqueles com creatinina sérica > 4,0 mg/dl (valor absoluto)^(10, 11).

Durante muitos anos, os estudos sobre a epidemiologia da IRA, apresentou algumas dificuldades como a ausência de uma definição clara e amplamente aceita. Ao longo da última década, no entanto, as classificações de RIFLE e AKIN avançaram nesse sentido, propiciando uma melhora nas comparações entre as populações estudadas⁽⁷⁾.

A incidência da IRA varia de acordo com as definições e a população estudada, de mais de 5000 casos por milhão de habitantes por ano para IRA não dialítica, a 295 casos por milhão de habitantes por ano para IRA com necessidade de hemodiálise (HD). A frequência dessa síndrome varia de 1 - 9 % em pacientes internados, e é especialmente comum em pacientes críticos, onde a prevalência da IRA é maior que 40 % na admissão na Unidade de terapia intensiva (UTI) quando o diagnóstico de sepse está presente. A ocorrência é maior que 36% no dia seguinte à admissão, e a prevalência é

maior que 60 % durante a permanência na UTI⁽²⁾.

Em 2006 os estudos publicados em IRA utilizando o sistema de classificação RIFLE, com mais de 100 mil pacientes analisados por esse critério em 13 publicações. A taxa de IRA naturalmente variou com a população estudada, de 10,8 a 100%, para pacientes que já haviam iniciado a HD e incluindo também pacientes em estágios diferentes na classificação do RIFLE⁽⁵⁾.

Alguns trabalhos ilustram a evolução das classes da IRA segundo a classificação de RIFLE. Um estudo de centro único achou que 55,6% dos pacientes com Rifle- risk progridem para Rifle- injury ou RIFLE- failure e 36,8% de pacientes com RIFLE injury progridem para Rifle – failure. Portanto mais da metade dos pacientes com RIFLE risk progridem para IRA mais grave⁽⁵⁾.

A incidência de IRA com necessidade de HD pode variar muito isso se explica novamente pela diferença da população de pacientes estudada, e também por não haver um critério uniforme para iniciar a HD, isso pode mascarar os dados epidemiológicos, podendo haver discrepância entre a indicação e início da HD. Outros fatores como, idade avançada, instabilidade hemodinâmica, hemorragia, acesso a máquina de HD, e até mesmo aspectos econômicos influenciam a indicação desta⁽⁵⁾.

Quando se compara a IRA com outras doenças comuns em UTI, a incidência de sepse grave na população é aproximadamente a mesma de IRA e a incidência de IRA com necessidade de HD é comparável com a incidência de lesão pulmonar aguda⁽⁵⁾.

Já está bem estabelecido que IRA com necessidade de HD é um fator independente de risco de morte hospitalar. Lesão renal induzida por contraste aumenta a mortalidade, mesmo após ser corrigida para comorbidades. A maioria dos estudos demonstra que o aumento da gravidade na classificação de risco, pelos critérios do RIFLE, é associado ao aumento de mortalidade⁽⁵⁾.

A grande maioria dos pacientes com necessidade de HD recupera a função renal na alta hospitalar e uma parte dos sobreviventes desenvolve IRC com necessidade de HD. No estudo multicêntrico BEST KIDNEY, 13% dos pacientes permaneceram com necessidade de HD na alta hospitalar, evidenciando que pacientes com IRC tem mais chance de evoluir para fase final de IRA com necessidade de HD⁽⁵⁾.

Estudo brasileiro demonstrou que a mortalidade geral em pacientes de UTI, quando o critério de 50 % de aumento de creatinina é utilizado chega a 67,8%⁽¹²⁾; outra investigação evidenciou o aumento de creatinina de 0,3 mg/dl, apresentando uma razão de chance de 6,9 para mortalidade⁽⁶⁾.

Barrantes F et al, avaliaram pacientes com a classificação do AKIN 1 admitidos em UTI e encontraram mortalidade de 45,8 %, aproximadamente 3 vezes maior que pacientes sem IRA (16,8%). Pacientes com IRA apresentaram mais disfunções orgânicas. Na regressão logística a IRA foi o melhor preditor de mortalidade (OR 3,7). Em contrapartida, o APACHE II modificado (excluindo o componente renal) assim como duas ou mais disfunções orgânicas excluindo a renal não foram preditores de mortalidade. Neste estudo, ainda foi observado que o tempo de internação em UTI e no hospital foi aproximadamente duas vezes maior nos pacientes com IRA quando comparados aos que não apresentaram IRA⁽¹³⁾.

Outro estudo brasileiro foi demonstrado mortalidade em torno de 66% em pacientes com necrose tubular aguda de causa isquêmica admitidos em UTI⁽¹⁴⁾.

Desse modo, ao avaliar mortalidade a longo prazo os pacientes com IRA – AKIN 1 apresentam mortalidade maior em 10 anos. A média do tempo de sobrevivência da admissão quando comparados pacientes com IRA e sem IRA, foi respectivamente 4.2 e 6.8 anos ⁽¹⁵⁾.

Diuréticos, baixas doses de dopamina, fenoldopam, peptídeo natriurético atrial, eritropoetina e hormônios do crescimento todos falharam como medidas de prevenção e tratamento em pacientes com IRA⁽¹⁶⁻²²⁾.

Cabe ressaltar que, atualmente, as recomendações são que os pacientes devam ser estratificados para risco de desenvolver IRA segundo suas exposições e suscetibilidades (sepse, pacientes críticos, estados de choque, drogas nefrotóxicas, cirurgias de alto risco, idade, câncer , diabetes etc) considerados no seu manejo para diminuir o risco de IRA⁽²³⁾.

| DETECÇÃO PRECOZE DA IRA E CONDUTAS | | | |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------------------|
| KDIGO Guideline para IRA | | | |
| Estádio da IRA | | | |
| Alto Risco | 1 | 2 | 3 |
| | Descontinuar drogas nefrotóxicas quando possível | | |
| | Assegurar volemia e adequar perfusão tecidual | | |
| | Monitorizar creatinina sérica e débito urinário | | |
| | Evitar episódios de hiperglicemia | | |
| | Considerar alternativas aos procedimentos radiocontrastados | | |
| | Procedimentos, diagnósticos não invasivos | | |
| | Considerar procedimentos diagnósticos invasivos | | |
| | | Ajustar dose de drogas | |
| | | Considerar terapia substitutiva renal | |
| | | Considerar transferência para UTI | |
| | | | Evitar cateter em veia subclávia |

Figura 1 – Estágios e manejo da IRA.

Fonte: Adaptado de KDIGO⁽²³⁾

Em hospitais terciários as principais condições clínicas associadas com IRA são cirurgias de grande porte, hipovolemia, insuficiência cardíaca e sepse; que têm base na sua patogênese a hipoperfusão. De fato, isquemia, isoladamente ou associada com drogas nefrotóxicas, pode ser considerada a principal etiologia de IRA no hospital e UTI. Nessa direção, um estudo que avaliou pacientes de UTI quanto à causa de IRA, classificada por tipo de NTA, detectou que 51% tinham NTA isquêmica, 38% NTA de causa mista e 11% de causa nefrotóxica⁽¹⁴⁾.

1.1 Classificação clínica da IRA

IRA PRÉ-RENAL – Este quadro ocorre devido à redução do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular. Principais causas: hipotensão arterial, hipovolemia (hemorragias, diarreias, queimaduras).

IRA RENAL- (Intrínseca ou estrutural) – A principal causa é a necrose tubular aguda (NTA isquêmica e/ou tóxica). Outras causas: nefrites túbulo-intersticiais (drogas, infecções), pielonefrites, glomerulonefrites e necrose cortical (hemorragias ginecológicas, peçonhas).

IRA PÓS-RENAL (OBSTRUTIVA) – Secundárias a obstrução intra ou extra-renal por cálculos, traumas, coágulos, tumores e fibrose retroperitoneal: obstrução urinária e dilatação pielocaliceal ao exame ultrassonográfico⁽¹⁾.

1.2 Fisiopatologia da IRA

A maior causa de lesão intrínseca é a necrose tubular aguda (NTA).

NTA é causada por injúria isquêmica ou nefrotóxica ao rim e é uma entidade histopatológica e fisiopatológica específica causada por vários insultos renais distintos. Ambas, azotemia pré renal e NTA isquêmica ocorrem em um processo contínuo da mesma fisiopatologia e ambas são responsáveis por 75% dos casos de IRA⁽²⁴⁾.

1.3 IRA Pré-Renal

Azotemia pré renal, em que a integridade do tecido renal está preservada, é uma resposta fisiológica à hipoperfusão renal e pode complicar qualquer doença caracterizada por hipovolemia verdadeira ou por redução do volume circulante efetivo, como baixo débito cardíaco, vasodilatação sistêmica, ou vasoconstrição renal. A hipovolemia leva a uma queda na pressão arterial sistêmica ativando vários sistemas neuro-humorais de vasoconstrição, que irão agir com o objetivo de manter a pressão arterial e preservar o débito cardíaco e a perfusão cerebral⁽²⁴⁾.

O rim responde com alterações na pressão de perfusão renal com a autorregulação do fluxo sanguíneo renal (FSR) e a TFG para um nível relativamente constante. Quando há queda da pressão sanguínea, ocorre vasodilatação das arteríolas aferentes mediada pela produção renal da angiotensina provenientes dos produtos do ácido aracdônio (prostaglandina I₂) e do óxido nítrico. Na zona inferior da autorregulação, há vasoconstrição concomitante nas arteríolas eferentes mediadas pela angiotensina II, mantendo a pressão hidrostática capilar constante⁽²⁴⁾.

O mecanismo de feedback túbulo glomerular estabiliza ambas a TFG e o envio de fluidos para o néfron distal que é mediado por uma comunicação complexa entre a mácula densa e a microvasculatura glomerular. No cenário

de depleção aguda de volume, associado ao aumento de reabsorção proximal, o feedback tubuloglomerular atenua a redução da TFG pré renal^(4, 24).

A azotemia pré renal pode ser corrigida se os fatores extra renais responsáveis pela hipoperfusão renal forem revertidos. Quando não corrigido, a hipoperfusão renal persiste e evolui para NTA^(4, 24).

1.4 Necrose Tubular Aguda

Dois componentes são importantes no decréscimo agudo da TFG: o componente vascular, incluindo a vasoconstrição intra-renal com queda da pressão de perfusão renal, congestão vascular da medula externa, e ativação do feedback túbulo glomerular e o componente tubular, incluindo obstrução tubular, extravasamento transtubular do filtrado, e inflamação intersticial⁽²⁴⁾.

Acresça-se o surgimento de novos conceitos, como injúria celular subletal, apoptose, e reparação celular após injúria⁽²⁴⁾, bem como, a fim de questionar a veracidade da fisiopatologia da IRA, quando se leva em consideração o conceito de azotemia pré renal e NTA, principalmente no contexto de pacientes críticos em sepse⁽²⁵⁾.

1.5 Racional

Acredita-se que a correção do déficit de volume e a otimização do status hemodinâmico pode minimizar a injúria renal e facilitar a recuperação da IRA em pacientes críticos, principalmente se essas medidas são realizadas dentro de uma janela terapêutica onde o paciente ainda apresenta-se responsivo a essas medidas⁽²⁶⁾.

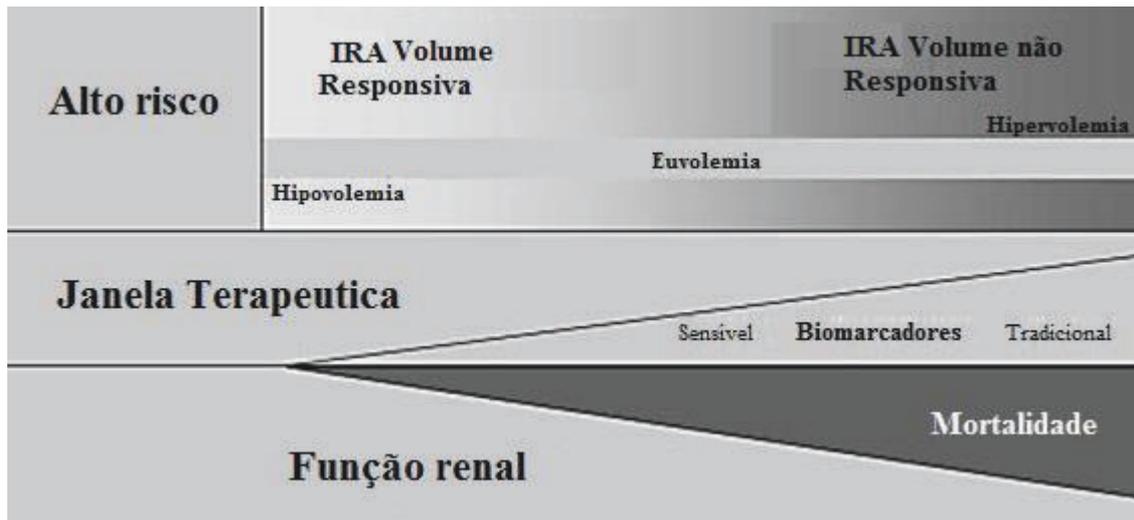


Figura 2 – Modelo conceitual do desenvolvimento e curso clínico da IRA.

Fonte: Adaptado de Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al.⁽²⁷⁾

Alguns trabalhos sugerem que protocolos baseados no manejo hemodinâmico e nos parâmetros de oxigenação, chamado terapia dirigida por metas (TDM), podem prevenir o desenvolvimento da IRA, ou piora da mesma⁽²⁸⁻³¹⁾. Assim, TDM vem demonstrando diminuição significativa de complicações e mortalidade em pacientes cirúrgicos de alto risco submetidos a cirurgias não cardíacas⁽³²⁻³⁴⁾.

Neste sentido, o conceito de desbalanço de oferta e consumo de oxigênio em pacientes críticos é relativamente bem estabelecido, um dos primeiros trabalhos de otimização de oferta de oxigênio (DO_2) para valores supranormais foi publicado em 1992 pelo professor Shoemaker, com desfechos favoráveis em relação à mortalidade para os pacientes submetidos a esse protocolo^(35, 36).

A meta da TDM é maximizar a DO_2 e o débito cardíaco (DC), ou pelo menos prevenir a hipóxia tecidual decorrente do desbalanço entre DO_2 e consumo de oxigênio (VO_2)⁽³⁵⁾.

As taxas metabólicas direcionam o fluxo sanguíneo para os tecidos determinados pela necessidade de cada tecido individualmente, de acordo com sua demanda metabólica; conseqüentemente, o DC é determinado pela demanda metabólica periférica. O trauma cirúrgico aumenta a necessidade de oxigênio em média de 110 ml/min/m² em repouso para uma média de 170ml/min/m² no período pós-operatório. Esse aumento na demanda é

normalmente compensado pelo aumento de DC e da extração de oxigênio do tecido. Pacientes com a reserva cardiorrespiratória limitada, que não conseguem aumentar o DC suficientemente para atingir a demanda de oxigênio durante ou após cirurgias de grande porte, vão desenvolver um desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio. Esse processo acarretará aumento da taxa de extração seguido de diminuição da saturação venosa mista (SvO₂) e saturação venosa central (SvcO₂), débito de oxigênio e acidose láctica. Acidose láctica e clareamento de lactato prolongado estão relacionados ao aumento de mortalidade em pacientes cirúrgicos na UTI⁽³⁷⁾.

A hipóxia tecidual é o componente central no processo fisiopatológico da disfunção orgânica. As variáveis comumente utilizadas para monitorar o status hemodinâmico e de oxigenação, como pressão arterial, frequência cardíaca, débito urinário e gasometria arterial podem estar normais na presença de hipóxia tecidual e não podem ser usados como parâmetros para avaliar a oferta e o consumo de oxigênio em pacientes cirúrgicos⁽³⁷⁾.

A utilização da monitorização do DC no período perioperatório vem demonstrando melhora do desfecho quando integrada a TDM⁽³⁷⁾.

Brienza et al. demonstraram, em uma metanálise, que pacientes que receberam otimização hemodinâmica no perioperatório, particularmente com fluídos e drogas inotrópicas, apresentaram significativamente menor risco de comprometimento da função renal ⁽²⁸⁾.

A TDM no pós-operatório com desafio de volume tendo como objetivo aumentar o volume, visando ao aumento de volume sistólico em pelo menos 10% após cirurgia cardíaca, associou-se à redução da incidência de IRA, tempo de internação na UTI e hospitalar ⁽³¹⁾.

O uso de protocolo guiado por metas apresentou recuperação mais rápida de pacientes sépticos e menor risco de desenvolvimento de IRA ⁽²⁹⁾. Em outro estudo pacientes não apresentaram benefício específico no desfecho de IRA quando submetidos a uma TDM precoce, porém houve impacto positivo em outras disfunções orgânicas ⁽³⁰⁾. Além disso, a TDM melhorou desfechos a longo prazo em pacientes cirúrgicos não cardíacos durante estudo de 15 anos de acompanhamento⁽³⁸⁾.

A manutenção de um fluxo renal adequado pode ser uma importante estratégia para restabelecer a oxigenação renal e prevenir a IRA.

A hipótese deste estudo é que a otimização do status hemodinâmico e a correção do déficit volêmico precoce na evolução da IRA podem auxiliar na minimização da extensão da injúria renal e facilitar a recuperação da IRA, objetivando avaliar se a TDM em um estágio precoce de IRA poderia reverter o curso da IRA e melhorar o desfecho.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo Primário

O objetivo geral do presente estudo era determinar se a TDM iniciada de maneira precoce na IRA poderia parar ou reverter a piora renal considerando pelo menos um dos 3 critérios a seguir: diferença de Cr, SOFA renal ou HD.

1.6.2 Objetivos Secundários

- Avaliar o impacto da TDM em outras disfunções orgânicas;
- Avaliar o tempo de internação na UTI e hospitalar;
- Avaliar a mortalidade hospitalar.

2 Métodos

Este estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado foi aprovado no Comitê de ética em pesquisa de cada instituição envolvida no estudo, CEP Hospital do Câncer de Barretos, CEP Hospital do Servidor Público Estadual, CEP Hospital das Clínicas - FMUSP, CEP Faculdade de medicina de São José do Rio Preto-FAMERP.

O estudo foi conduzido em uma UTI cirúrgica, uma oncológica e duas mistas de quatro hospitais terciários no Brasil, com início em 2011 e término em 2014 (Hospital do Câncer Barretos – Fundação PIO XII, Servidor Público Estadual Hospital – IAMSP, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Hospital de Base de São José do Rio Preto da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto).

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os pacientes ou do responsável. O protocolo foi registrado no clinicaltrials.gov (NCT02414906).

Pacientes com IRA precoce, definida como aumento de creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dl por mais de 48 horas e /ou débito urinário menor que 0,5 mg/kg/min por mais de 6 horas, com tempo de evolução do diagnóstico de IRA menor que 12 horas. Pacientes até o nono dia de internação na UTI foram incluídos. Os critérios de exclusão foram pacientes menores de 18 anos, pós operatório de nefrectomia, insuficiência renal crônica em hemodiálise, Cr basal maior ou igual a 4 mg/dl, expectativa de sobrevida menor que um mês de vida, Gravidez, Arritmias graves (Bloqueio átrio ventricular graus 2 e 3, fibrilação atrial e mais de 5 extra-sístoles/min, insuficiência cardíaca grave (\geq III, NYHA), presença de infarto agudo do miocárdio IAM.

Após a obtenção do TCLE, os pacientes eram randomizados para o grupo TDM ou o grupo de terapia convencional (Controle). Os pacientes foram randomizados usando envelopes selados contendo os grupos selecionados por um programa de computador.

Dados demográficos e clínicos foram obtidos e histórico de diabetes melito, doença auto-imune e uso de drogas nefrotóxicas foram registrados. Sepses grave e choque séptico foram definidos de acordo com American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) guidelines ⁽³⁹⁾. Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores foram determinados após a admissão do paciente no estudo ^(40, 41). SOFA foi repetido após 24 horas (SOFA 24 horas), e diferenças no SOFA scores foram calculadas.

Eletrocardiograma (ECG), frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SaO_2), pressão venosa central (PCV), débito urinário, e pressão arterial média (PAM) foram monitorizados durante o período do estudo e registrados a cada duas horas no período de 8 horas nos dois grupos. Hemoglobina (Hb), gases do sangue arterial, e níveis de lactato sérico foram obtidos no início (antes da TDM), às 4 horas e após 8 horas. Creatinina sérica (Cr) foi mensurada no início e diariamente por 3 dias consecutivos. As

diferenças da Cr foram calculadas entre a creatinina basal e as demais medidas.

O grupo controle foi tratado segundo os critérios do intensivista presente no plantão, considerando os parâmetros fisiológicos como débito urinário, frequência cardíaca e PAM. Lactato sérico, saturação venosa central (se houvesse cateter venoso central), e hemoglobina foram coletados pelos coordenadores do estudo no início, 4 horas e no final do período de 8 horas do estudo. O intensivista de plantão poderia ter acesso aos exames laboratoriais.

No grupo intervenção, foi utilizada técnica de monitorização minimamente invasiva com o sistema de mensuração de DC pela técnica de contorno de pulso, Flow Track e o monitor Vigileo (Edwards Lifesciences; Irvine, CA, USA) para verificação do índice cardíaco contínuo (IC), índice de oferta de oxigênio (IDO_2), e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS). IC, IDO_2 , IRVS, e $SvcO_2$ foram monitorizados no início e a cada 2 horas por 8 horas. Era necessária a presença de um investigador do estudo para a randomização e início dos procedimentos do estudo. O intensivista de plantão seguia o algoritmo de tratamento sob supervisão do investigador do estudo (Figura 2). O objetivo era otimizar IDO_2 usando fluídos, transfusão de hemácias se $Hb < 10$ mg/dL, e dobutamina iniciando com $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aumentando progressivamente até que a meta (manter IDO_2 o mais próximo de $600 \text{ mL}/\text{min}/\text{m}^2$) fosse alcançada nas 8 horas.

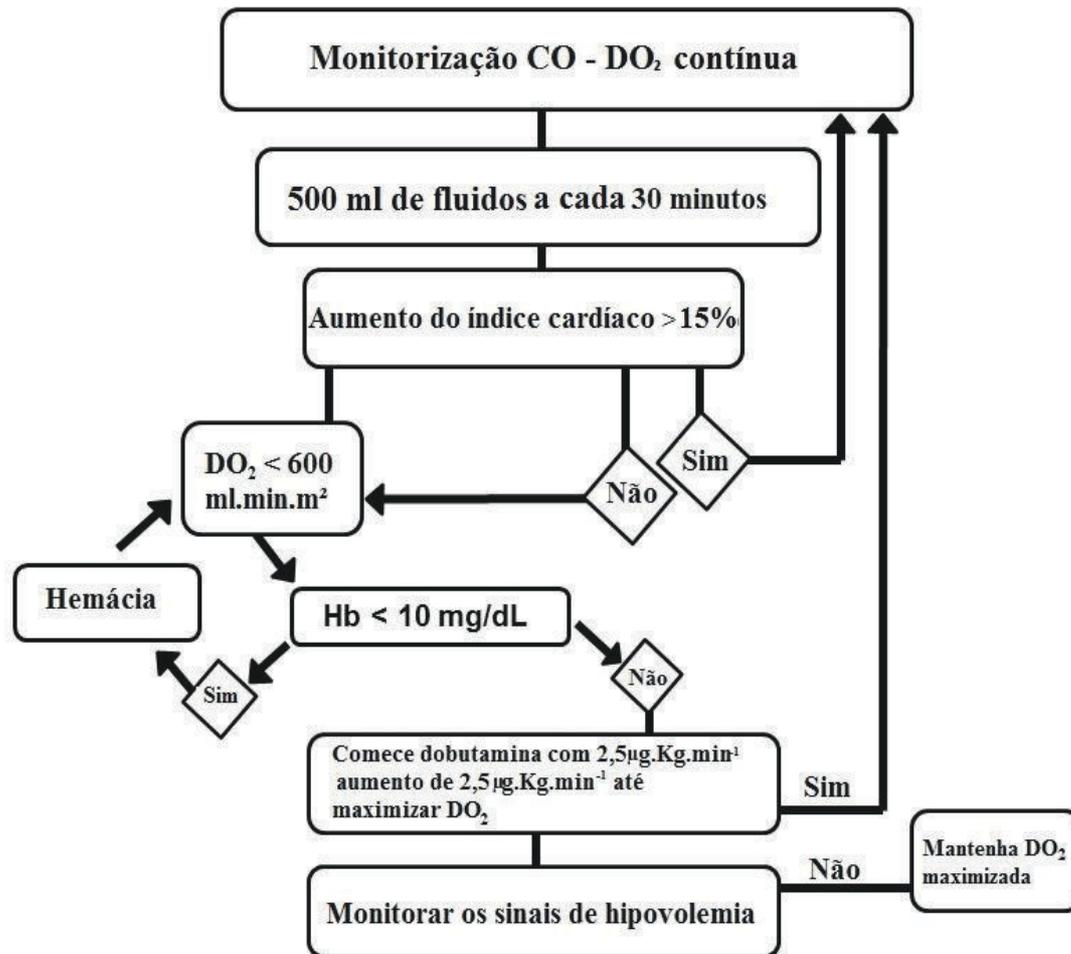


Figura 3 - Algoritmo da Terapia Dirigida por Metas (TDM).

Desafios de volume para avaliar a resposta do IC foram realizadas com 500ml de solução salina a 0,9% a cada 30 minutos. O paciente era considerado fluido responsivo quando houvesse um aumento sustentado de 15% no IC. A administração de dobutamina era interrompida nos casos onde ocorressem eventos adversos pré-definidos (taquicardia persistente, hipotensão não responsiva a desafios de volume, angina, e /ou sinais de isquemia miocárdica no ECG). Noradrenalina era iniciada na presença de hipotensão (PAM < 65 mm Hg) e nitroprussiato de sódio se PAM maior que 90 mm Hg.

Os dois grupos foram seguidos até a alta hospitalar ou óbito. Tempo de internação na UTI e no hospital e necessidade de HD foram avaliados.

2.1 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi determinado com base na probabilidade de risco do paciente desenvolver IRA (definida por diferença de creatinina e/ou SOFA renal e/ou necessidade de HD) durante a internação na UTI estimada em 60% para o grupo controle e 30% para o grupo intervenção. O tamanho da amostra foi estimado baseado nos estudos em que a TDM no perioperatório diminuiu a taxa de IRA em mais de 3 vezes e a mortalidade, em 50%⁽²⁸⁾.

As variáveis contínuas foram apresentadas com média \pm desvio padrão ou mediana em intervalos interquartis e as variáveis categóricas foram apresentadas com as frequências absolutas e relativas.

O teste de Kolmogorov–Smirnov foi usado para verificar a distribuição de normalidade das variáveis quantitativas.

A diferença entre os grupos foi feita utilizando test- *t bilateral*, Chi-Quadrado, teste Exato Fisher, ou teste de Mann–Whitney de acordo com a indicação. Para verificar se as mudanças nas variáveis ao longo do tempo para cada um dos grupos separadamente eram significantes ($p < 0,05$), foi utilizado o teste não paramétrico de Frideman. Na sequência, caso necessário, fizemos o teste Wilcoxon pareado (Post-Hoc) comparando o momento 0 com todos os outros (4 comparações), corrigindo o nível de significância pelo método de Bonferroni assumindo nessa etapa o nível de significância $\alpha = 0,0125$ para 4 comparações e 0,025 para 2 comparações. Vale ressaltar, que o teste Post-Hoc foi realizado exclusivamente com o intuito de verificar a diferença entre o momento 0 e os outros, sendo assim apesar do teste de Frideman indicar significância não há obrigatoriedade de encontrarmos significância no teste de Wilcoxon, nas comparações realizadas nessa análise, pois ela pode estar nas comparações não realizadas.

Com o intuito de verificar a possível influência da intervenção nas variáveis, em cada um dos momentos separadamente, comparamos os grupos utilizando o teste não paramétrico de Man-Whitney ou o Teste T independente, assumindo 5% como sendo o nível de significância. (Tabela 4)

Análises univariadas e multivariadas usando a regressão logística binária foram utilizadas para identificar fatores associados à mortalidade e necessidade de hemodiálise. As variáveis que geraram valores de $P < 0,3$ na

análise univariada foram colocadas na análise multivariada para estimar a associação independente de cada covariável com a variável dependente utilizando os métodos de forward e backward para a seleção das variáveis.

Os resultados foram apresentados com o odds ratios (OR) e o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. As possíveis interações foram testadas. A área sob a curva ROC (AUC) foi usada para avaliar a discriminação do modelo. O ponto de corte do clareamento de lactato foi definido utilizando a curva ROC para discriminar o óbito hospitalar e a necessidade de hemodiálise, considerando a melhor sensibilidade e especificidade.

As análises foram realizadas utilizando o software IBM-SPSS v.21.0 e o nível de significância adotado foi de 5%.

3. Resultados

Um total de 143 pacientes foram elegíveis durante o período do estudo, de Abril de 2011 a dezembro de 2013, desses 44 foram excluídos devido a falta do TCLE (n = 13), o dispositivo de monitorização não estar disponível (n = 9), IRA com mais de 12 horas (n = 7), arritmia cardíaca (n = 7), infarto do miocárdio recente (n = 3), nefrectomia (n = 2), tempo de internação em UTI maior de 10 dias (n = 1) e tempo de sobrevida menor de 3 meses (n = 2).

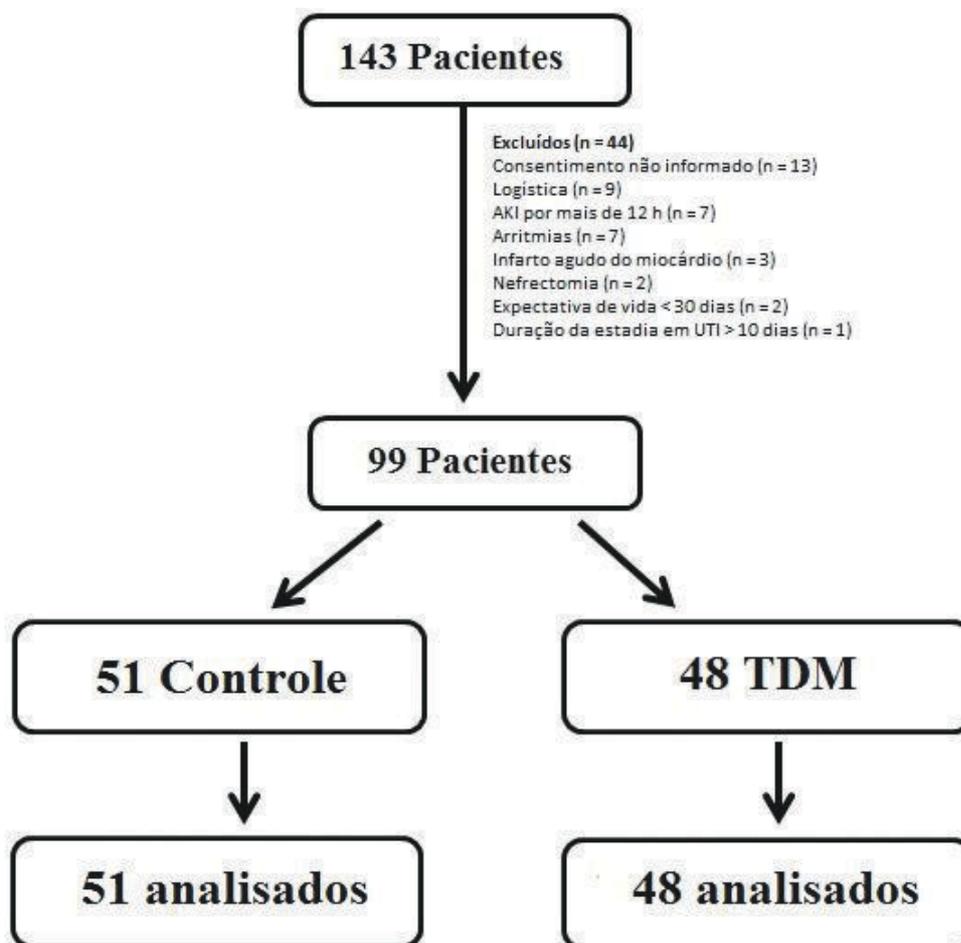


Figura 4 - Randomização e seguimento dos pacientes dos grupos controle e TDM.

A porcentagem de pacientes incluídos foi: dia 0: 22%, dia 1: 73%, dia 2: 86%, dia 3: 89%, dia 4: 94%, dia 5: 97%, dia 6: 98% e dia 8: 100%. E o tempo médio entre o diagnóstico de AKIN 1 e a inclusão no estudo foi de 1,4 horas

A idade média dos pacientes era $65,7 \pm 13,9$ anos, a mediana dos escores APACHE II e SOFA foi 16 [11,3–21,0] e 4,0 [2,0–7,0], respectivamente. Um total de 86,9% dos pacientes eram cirúrgicos, destes 32,3% foram submetidos a cirurgia de urgência, 55,5% tinha neoplasia, e 55,5% foram submetidos a cirurgia gastrointestinal.

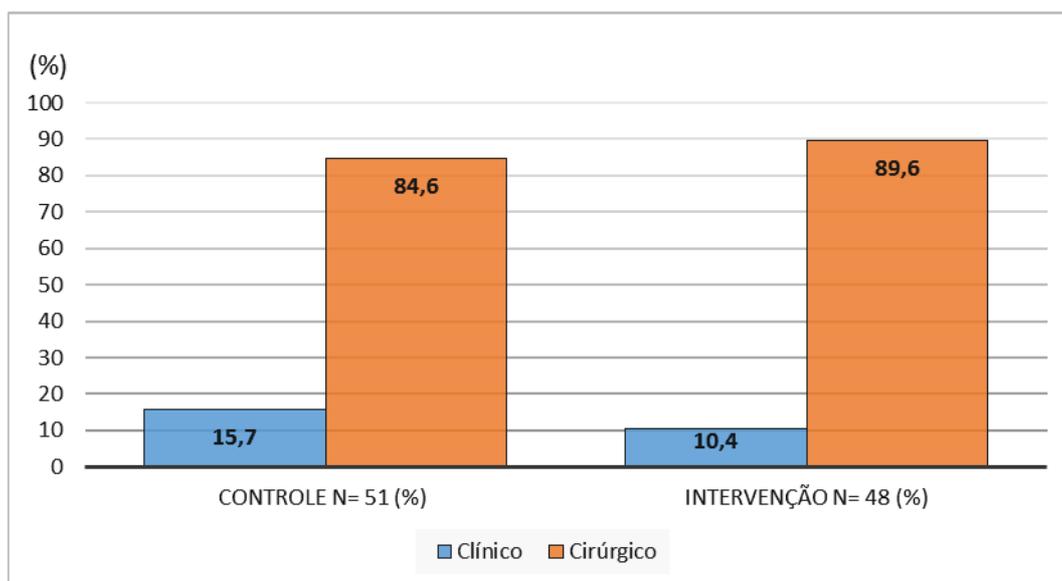


Figura 5 - Proporção de pacientes clínicos e cirúrgicos em ambos os grupos.

As características demográficas dos dois grupos estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados Demográficos: Grupo Controle versus Grupo TDM.

| | Controle N=51 | TDM N=48 | P |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Idade (anos) | 66,7 ± 13,5 | 64,6 ± 14,3 | 0,467 |
| Sexo, masculino (%) | 33 (64,7) | 29 (60,4) | 0,656 |
| Peso corporal (kg/m ²) | 69,4 ± 14,8 | 66,5 ± 14,8 | 0,337 |
| APACHE II | 15,5[11,8-22,0] | 16,0 [10,0-19,0] | 0,351 |
| SOFA admissão (%) | 4,5 [2,0-7,0] | 4,0 [2,0-7,5] | 0,797 |
| Creatinina admissão (mg/dl) | 1,21 [1,10-1,72] | 1,36 [1,10-1,72] | 0,130 |
| SOFA renal admissão | 1,0 [0-1,0] | 0,5 [0-1,0] | 0,863 |
| Origem (%) | | | 0,438 |
| Clínico | 8 (15,7) | 5 (10,4) | - |
| Cirúrgico | 43 (84,6) | 43 (89,6) | - |
| Tipos de cirurgia (%) | | | 0,799 |
| Gastrointestinal | 29 (67,4) | 29 (69,0) | - |
| Ortopédica | 6 (14) | 3 (7,1) | - |
| Vascular | 2 (4,7) | 1 (2,4) | - |
| Torácica | 3 (7,0) | 3 (7,1) | - |
| Neurocirurgia | 2 (4,7) | 3 (7,1) | - |
| Outros | 1 (2,3) | 3 (7,1) | - |
| Fatores de risco para IRA (%) | | | |
| Neoplasia | 28 (54,9) | 27 (56,3) | 0,893 |
| Hipertensão arterial | 23 (46) | 31 (59,6) | 0,168 |
| Diabetes mellitus | 11 (21,6) | 5 (10,4) | 0,132 |
| Doença autoimune | 3 (5,9) | 1 (2,1) | 0,618 |
| Uso de drogas nefrotóxicas | 7 (13,7) | 8 (16,7) | 0,683 |
| Choque séptico | 14 (27,5) | 18 (37,5) | 0,285 |

Paramétrico = Teste T independente (média ± desvio-padrão);

Não paramétrico = Teste Mann-Whitney (mediana [1º Quartil - 3º Quartil]);

Teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher (Número de eventos (%)).

Os grupos não apresentaram diferenças estatísticas significantes em relação à idade, score de APACHE II, score de SOFA, score de SOFA renal. Cr inicial e fatores de risco pra IRA.

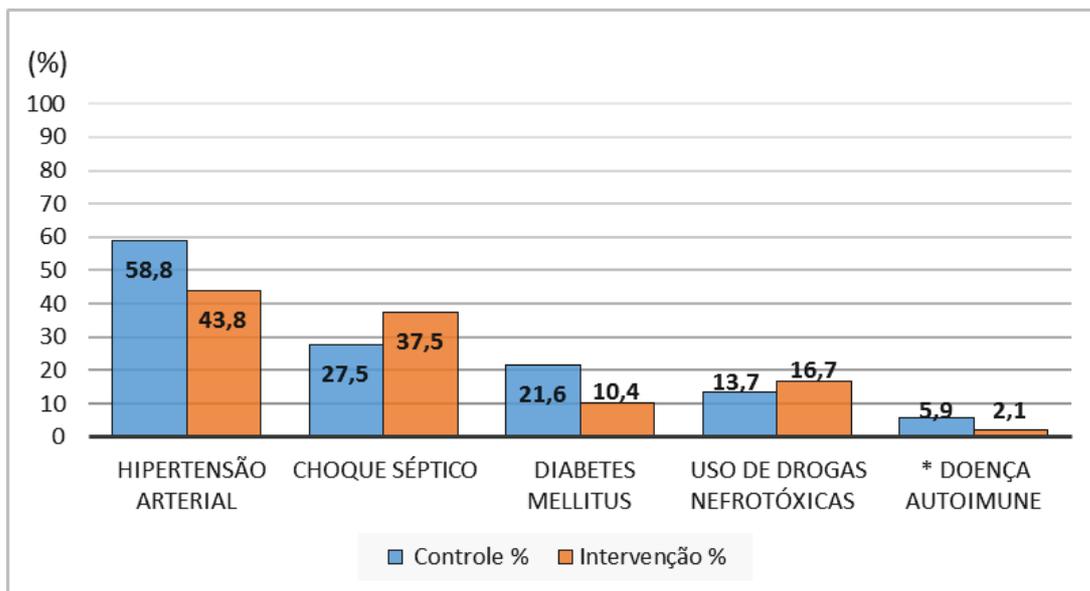


Figura 6 - Fatores de Risco para IRA.

A tabela 2 mostra as intervenções nas 8 horas do período do protocolo do estudo para os dois grupos.

Um maior número de pacientes no grupo TDM recebeu desafios de volume em relação ao grupo controle (91,7% vs. 56,9%, $p < 0,001$), e a mediana do número de desafios de volume por paciente foi maior também no grupo TDM (3 vs. 2, $p = 0,008$). Durante as 8 horas de protocolo o grupo TDM não recebeu uma quantidade maior de cristalóide estatisticamente significativa ($p = 0,318$).

Os pacientes do grupo TDM receberam mais transfusão de hemácias (54,2% vs. 3,9%, $p < 0,001$), dobutamina (79,2% vs. 7,8%, $p = 0,001$), e nitroprussiato de sódio (12,0% vs. 2,0%, $p = 0,054$). Entretanto, colóides (24% vs. 0%, $p < 0,001$) e furosemida (15,7% vs. 2,1%, $p = 0,031$) foram mais frequentes no grupo controle.

Tabela 2 - Medidas de intervenções durante as oito horas de protocolo.

| Intervenções | Controle N = 51 | TDM N = 48 | Valor |
|--|--------------------|---------------|--------|
| Pacientes com desafios de fluidos (%) | 29 (56,9) | 44 (91,7) | <0,001 |
| Desafios de fluidos por paciente | 2 [1,0–3,0] | 3 [1,8–4,2] | 0,008 |
| Desafios fluidos - cristaloides (%) | 17 (33,0) | 44 (91,7) | <0,001 |
| Cristaloides, ml | 1230 ± 906 | 1750 ± 1053 | 0,318 |
| Desafios fluidos - coloides (%) | 12 (23,5) | 0 (0) | – |
| Coloides ml | 750 ± 412 | 0 (0) | – |
| Pacientes transfundidos (%) | 2 (3,9) | 26 (54,2) | <0,001 |
| Os glóbulos vermelhos, unidades | 2 ± 1,4 | 1,6 ± 0,8 | 0,517 |
| Pacientes com dobutamina (%) | 4 (7,8) | 38 (79,2) | 0,001 |
| Doses de dobutamina, mcg/kg/min | 3,3 ± 1,0 | 4,0 ± 1,9 | 0,023 |
| Os pacientes com noradrenalina | 17 (33) | 32 (67) | 0,001 |
| Doses de noradrenalina, mcg/kg/min | 0,34 ± 0,41 | 0,31 ± 0,39 | 0,710 |
| Os pacientes com o nitroprussiato de sódio (%) | 1 (2,0) | 6 (12,0) | 0,054 |
| Pacientes com furosemida (%) | 8 (15,7) | 1 (2,1) | 0,031 |

Os números são apresentados como n (%), média ± desvio padrão, ou como mediana [IQR],

Sinais vitais, PVC, Hb, SaO₂, e variáveis de perfusão durante as 8 horas de estudo estão demonstradas na tabela 3 e 4.

Tabela 3 - Sinais vitais e variáveis de perfusão durante as oito horas de estudo.

| | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | p* |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| FC (bpm) | C | 99,0 [82,0 – 117,0] | 101,0 [79,5 – 113,5] | 105,5 [82,5 – 118,0] | 102,0 [84,0 – 116,5] | 107,5 [83,0 – 126,0] | 0,248 |
| | I | 90,5 [76,0 – 107,0] ^a | 98,0 [86,0 – 108,5] ^a | 104,0 [83,0 – 116,0] ^b | 103,5 [88,5 – 113] ^b | 101,0 [89,0 – 113,0] ^b | < 0,001 |
| PAM (mmhg) | C | 80,0 [75,0 – 89,0] | 82,0 [71,0 – 93,0] | 78,0 [69,5 – 88,0] | 80,0 [71,0 – 96,0] | 81,0 [72,0 – 96,0] | 0,637 |
| | I | 79,5 [72,5 – 90] | 82,0 [72,5 – 96,0] | 77,0 [70,0 – 90,0] | 79,0 [70,0 – 89,5] | 76,5 [68,0 – 88,5] | 0,040 |
| PVC (mmhg) | C | 12,0 [8 – 14,5] | 13,0 [8,0 – 17,0] | 12,0 [9,0 – 17,0] | 13,0 [9,0 – 16,5] | 13,0 [10,0 – 17,0] | 0,333 |
| | I | 9,0 [6,0 – 12,5] ^a | 10,0 [8,0 – 15,0] ^b | 9,0 [7,0 – 14,0] ^a | 10,0 [8,0 – 13,0] ^a | 10,0 [8,0 – 14,5] ^b | 0,002 |
| Lactato (mmol/L) | C | 1,8 [1,4 – 3,1] | # | 1,9 [1,6 – 3,2] | # | 1,6 [1,3 – 2,5] | 0,572 |
| | I | 1,8 [1,3 – 3,4] ^a | # | 1,6 [1,1 – 2,4] ^b | # | 1,3 [1,0 – 2,1] ^b | 0,001 |
| SvcO2 (%) | C | 73,5 [65,1 – 78,0] | # | 72,6 [55,0 – 80,2] | # | 74,8 [64,5 – 83,4] | 0,097 |
| | I | 74,3 [67,6 – 80,0] ^a | # | 77,0 [71,0 – 82,3] ^b | # | 78,7 [74,8 – 81,2] ^b | 0,017 |
| Hb (mg/dl) | C | 10,0 [9,3 – 10,9] | # | 9,9 [8,8 – 11,1] | # | 9,7 [8,4 – 10,5] | 0,607 |
| | I | 9,8 [8,8 – 11,0] | # | 10,0 [9,1 – 10,8] | # | 10,0 [9,2 – 10,7] | 0,562 |
| IC (ml/min.m ²) | C | NA | NA | NA | NA | NA | - |
| | I | 3,0 [1,5 – 8,9] ^a | 3,2 [2,3 – 6,3] ^b | 3,0 [1,9 – 7,7] ^a | 3,5 [1,8 – 7,8] ^b | 3,2 [1,9 – 8,1] ^a | 0,027 |

* Teste de Frideman, para cada grupo separadamente. # Não houve mensuração nesse momento. NA – não se aplica aos controles.

As letras (a,b) representam a realização do Teste de Wilcoxon Pareado (Post-Hoc), com correção de Bonferroni $\alpha=0,0125$ (4 comparações) e $\alpha=0,025$ (2 comparações). As comparações são exclusivamente entre o momento 0 e os outros, letras iguais ao do momento 0, indicam que não há significância e letras diferentes, há significância.

Tabela 4 - Sinais vitais e variáveis de perfusão durante as oito horas de estudo.

| Variáveis | Grupo | 0 | | 2 | | 4 | | 6 | | 8 | |
|--------------------------|-------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
| | | med [1ºQ - 3ºQ] | P | Med [1ºQ - 3ºQ] | P | med [1ºQ - 3ºQ] | P | Med [1ºQ - 3ºQ] | P | Med [1ºQ - 3ºQ] | P |
| FC (bpm) | C | 99,0 [82,0 - 117,0] | 0.06** | 101,0 [79,5 - 113,5] | 0.33** | 105,5 [82,5 - 118,0] | 0.65** | 102,0 [84,0 - 116,5] | 0.98** | 107,5 [83,0 - 126,0] | 0,38** |
| | I | 90,5 [76,0 - 107,0] | | 98,0 [86,0 - 108,5] | | 104,0 [83,0 - 116,0] | | 103,5 [88,5 - 113,0] | | 101,0 [89,0 - 113,0] | |
| PAM (mmhg) | C | 80,0 [75,0 - 89,0] | 0.74* | 82,0 [71,0 - 93,0] | 0.57* | 78,0 [69,5 - 88,0] | 0.99* | 80,0 [71,0 - 96,0] | 0.61* | 81,0 [72,0 - 96,0] | 0.19* |
| | I | 79,5 [72,5 - 90,0] | | 82,0 [72,5 - 96,0] | | 77,0 [70,0 - 90,0] | | 79,0 [70,0 - 89,5] | | 76,5 [68,0 - 88,5] | |
| PVC (mmhg) | C | 12,0 [8,0 - 14,5] | 0.03* | 13,0 [8,0 - 17,0] | 0.32* | 12,0 [9,0 - 17,0] | 0.09* | 13,0 [9,0 - 16,5] | 0.04* | 13,0 [10,0 - 17,0] | 0.10* |
| | I | 9,0 [6,0 - 12,5] | | 10,0 [8,0 - 15,0] | | 9,0 [7,0 - 14,0] | | 10,0 [8,0 - 13,0] | | 10,0 [8,0 - 14,5] | |
| Lactato (mmol/L) | C | 1,8 [1,4 - 3,1] | 0.75 | NA | | 1,9 [1,6 - 3,2] | 0.16* | NA | | 1,6 [1,3 - 2,5] | 0.20* |
| | I | 1,7 [1,3 - 3,4] | | NA | | 1,6 [1,1 - 2,4] | | NA | | 1,3 [1,0 - 2,1] | |
| SvcO ₂ (%) | C | 73,5 [65,1 - 78,0] | 0.15** | NA | | 72,6 [55,0 - 80,2] | 0.11** | NA | | 74,8 [64,5 - 83,4] | 0.04** |
| | I | 74,2 [67,6 - 80,0] | | NA | | 77,0 [71,0 - 82,3] | | NA | | 78,7 [74,8 - 81,2] | |
| Hb (mg/dl) | C | 10,0 [9,3 - 10,9] | 0.56* | NA | | 9,9 [8,8 - 11,1] | 0.92* | NA | | 9,7 [8,4 - 10,5] | 0.31* |
| | I | 9,8 [8,8 - 11,0] | | NA | | 10,0 [9,1 - 10,8] | | NA | | 10,0 [9,2 - 10,7] | |

* Teste de Man-Whitney ** Teste T Independente

A Frequência cardíaca apresentou aumento significativo em relação ao início no grupo TDM. Não houve diferença na PAM em relação aos grupos em nenhum momento. A PVC no grupo TDM foi menor no início e após 6 horas em relação ao grupo controle (inicial: 9,0 vs. 12,0 mmHg, $p = 0,02$; 6 h: 10 vs. 13 mm Hg, $p = 0,04$). Somente o grupo TDM apresentou um aumento significativo na PVC durante o tratamento. No entanto, IDO_2 apresentou aumento significativo (de 409 ml/min.m² no início para 436 ml/min.m² na 2 h ($p = 0,001$) e para 461 ml/min.m² na 6 h ($p = 0,015$), enquanto a IRVS diminuiu ($p = 0,001$).

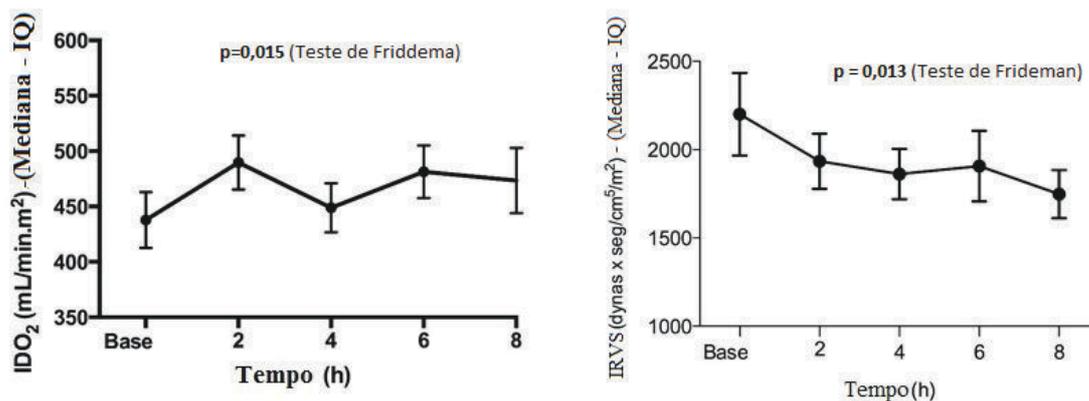


Figura 7 – Índice Oferta de oxigênio (IDO₂) e índice resistência vascular sistêmica (IRVS) durante as oito horas de período do estudo no grupo TDM.

No entanto, somente 18 pacientes (37,5%) atingiram valores de IDO₂ maior que 600 ml/min.m² (Figura 7).

ScvO₂ foi significativamente maior na 4 h (p = 0,005) e na 8 h (p = 0,003) em relação ao início no grupo TDM (Figura 8).

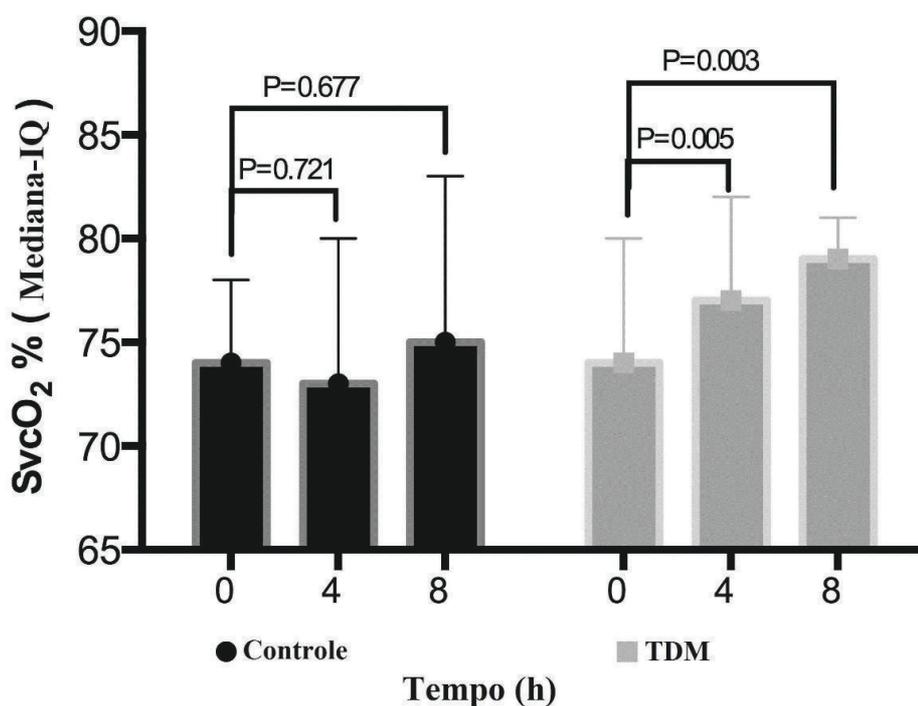


Figura 8 – Saturação venosa central de oxigênio durante as oito horas do período de estudo nos grupos TDM e Controle.

SvcO₂ foi significativamente maior no grupo TDM em relação ao grupo Controle na 8 h (79% vs. 75%, $p = 0,03$) (Tabela 4). A concentração de lactato sérico inicial não apresentou diferença entre os dois grupos ($p = 0,75$), e na 4 h ($p = 0,16$), ou na 8 h ($p = 0,20$). Porém, o lactato sérico diminuiu significativamente durante o período de 8 hs de protocolo no grupo TDM ($p = 0,001$) o que não foi observado no grupo controle ($p = 0,572$).

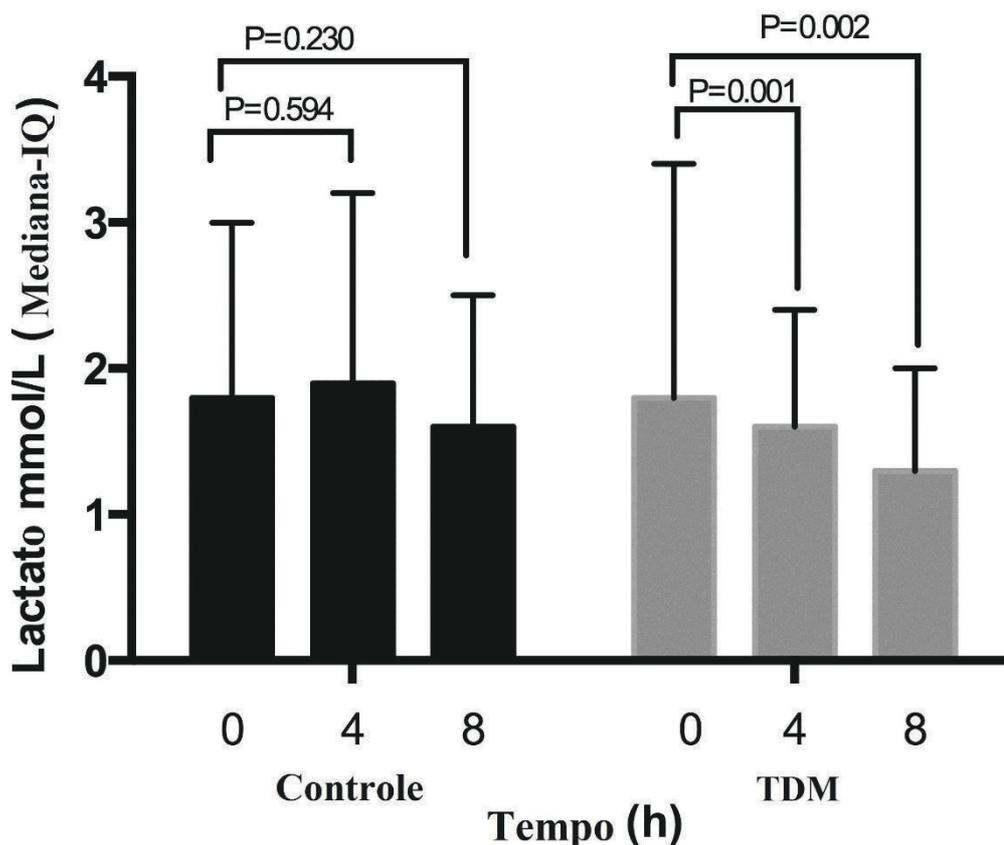


Figura 9 – Lactato Sérico durante as oito horas do período de estudo nos grupos TDM e Controle.

Não houve diferenças estatísticas significativas na Cr e TSR entre os grupos ($p = 0,82$) (Tabela 5). Nenhum outro parâmetro da função renal como diurese na 8 h (398 ml vs. 397 ml; $p = 0,515$) ou o score de SOFA renal ($p = 0,863$) apresentaram diferença entre o grupo TDM e o grupo controle. No entanto, a mortalidade hospitalar diminuiu significativamente no grupo intervenção (31% vs. 51%; RR: 0,61, CI 95% 0,37–1,00, $p = 0,048$, Número Necessário para tratar = 5).

Tabela 5 – Desfechos Primários e secundários.

| Resultados | Controle N = 51 | TDM N = 48 | Valor |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------|
| Os desfechos primários | | | |
| Diferença de Cr 1º dia | 0,00 [-0,10–0,30] | 0,10 [-0,20–0,60] | 0,960 |
| Diferença de Cr 2º dia | 0,10 [-0,14–0,60] | 0,17 [-0,25–0,80] | 0,768 |
| Diferença de Cr 3º dia | 0,10 [-0,30–0,54] | 0,10 [-0,35–0,70] | 0,914 |
| HD, n (%) | 12 (25,0) | 13 (27,1) | 0,818 |
| 8-H diurese, ml | 396,5 [200,0– 500,0] | 397,5 [252,5– 537,5] | 0,515 |
| SOFA renal 24 h | 1,0 [0–2,0] | 1,0 [0–1,0] | 0,806 |
| Delta SOFA renal | 0 [0–1] | 0 [0–1] | 0,692 |
| Os desfechos secundários | | | |
| UTI, dias | 7,5 [4,0–14,0] | 7,0 [5,0–13,0] | 0,579 |
| Hospital, dias | 15,0 [10,0–25,5] | 18,5 [10,0–27,0] | 0,745 |
| Mortalidade na UTI | 15 (29,4) | 10 (20,8) | 0,326 |
| Mortalidade hospitalar | 26 (51,0) | 15 (31,3) | 0,048 |

Scr: diferença de creatinina sérica (GDT: pós-antes GDT, dia 1, dia 2, dia 3), os números são apresentados como n (%) ou mediana [IQR],

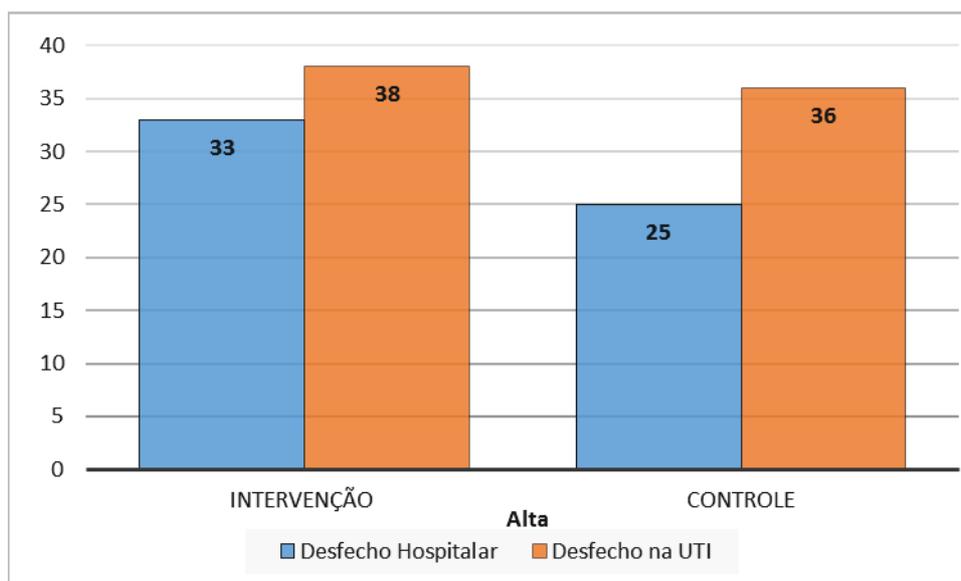
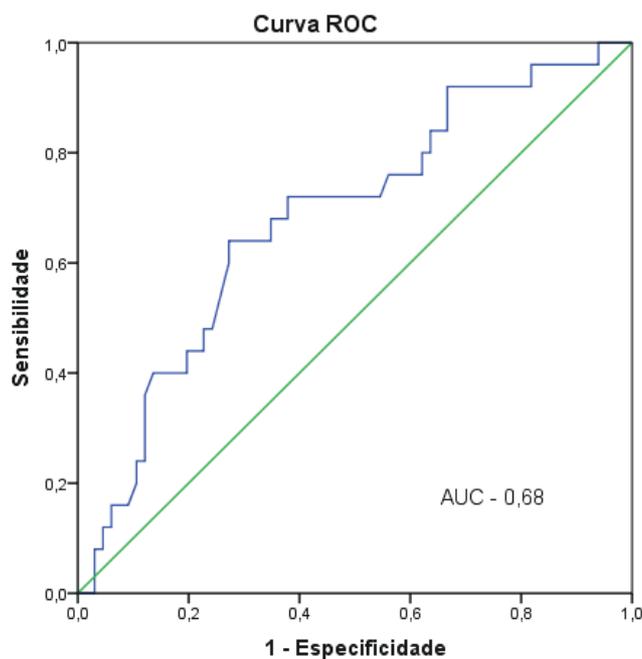


Figura 10 - Mortalidade na UTI e no hospital no grupo controle e intervenção.

Para relacionar o clareamento de lactato sérico com a necessidade de HD e alta hospitalar, determinamos pontos de cortes utilizando a curva ROC para discriminar os referidos desfechos.

Um valor de clareamento de lactato sérico maior ou igual a 15% foi preditivo de necessidade de HD (AUC: 0,68, sensibilidade: 0,60, especificidade: 0,72).



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

Figura 11 - Clareamento de lactato >15 % e necessidade de HD

Um valor de clareamento de lactato sérico maior ou igual a 10% foi preditivo de alta hospitalar (AUC: 0,65, sensibilidade: 0,70, especificidade: 0,54).

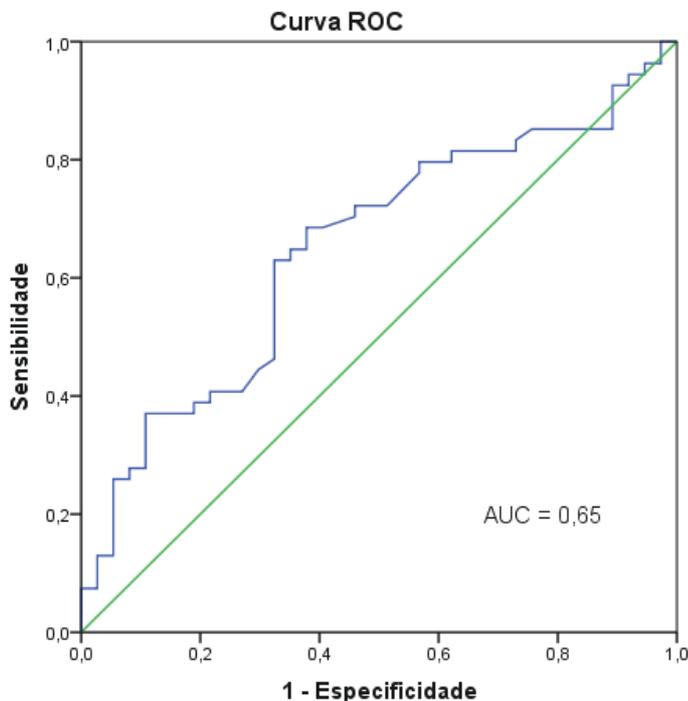


Figura 12 - Clareamento de lactato >10 % e alta hospitalar.

As seguintes variáveis foram submetidas à análise multivariada com necessidade de hemodiálise sendo a variável dependente: idade, FC, score de SOFA, PVC, ScvO₂ e clareamento de lactato sérico. Um clareamento de lactato maior ou igual a 15% durante a TDM associou-se a necessidade de HD significativamente menor (OR 0,14 IC 95% 0,04-0,49 p=0,002); e, o aumento do SOFA na admissão (OR 1,23 IC 95% 1,05-1,43 p=0,01), e da PVC associaram-se a um risco aumentado da necessidade de HD (OR 0,37 IC 95% 0,98-1,11 p=0,17), quando o modelo foi ajustado para o centro não foram observadas diferenças importantes.

Tabela 6 - Estimativa da Odds Ratio (OR) para necessidade HD pelo modelo de regressão logística ajustado e não ajustado para centro.

| Var. | Categ. | OR | IC 95% | P | OR Ajustado Centro | IC 95% | P |
|----------------------|--------|------|-------------|------|--------------------|-------------|------|
| SOFA | | 1,23 | 1,05 – 1,43 | 0,01 | 1,28 | 1,07 – 1,53 | 0,08 |
| PVC | | 1,05 | 0,98 – 1,11 | 0,17 | 1,16 | 1,01 – 1,32 | 0,03 |
| Clareance de lactato | >= 15% | 0,14 | 0,04 – 0,49 | 0,02 | 0,18 | 0,05 – 0,66 | 0,01 |

As seguintes variáveis foram submetidas a análise multivariada com mortalidade hospitalar sendo a variável dependente: idade, diabetes mellitus, uso de drogas vasoativas, score de SOFA, PAM e PVC, ScvO₂ e clareamento de lactato sérico. Um clareamento de lactato maior ou igual a 10% durante a TDM associou-se a uma mortalidade significativamente menor (OR 0,37 IC 95% 0,14-0,97, p=0,044) e uma FC mais elevada com uma maior taxa de mortalidade (OR 1,03 CI 95% 1,03-1,05, p=0,023). Quando o modelo foi ajustado para o centro não foram observadas diferenças importantes.

Tabela 7 - Estimativa da Odds Ratio (OR) para mortalidade hospitalar pelo modelo de regressão logística ajustado e não ajustado para centro.

| Var. | Categ. | OR | IC 95% | P | OR Ajustado Centro | IC 95% | P |
|----------------------|--------|------|-------------|------|--------------------|-------------|------|
| FC | | 1,03 | 1,01 – 1,05 | 0,06 | 1,03 | 1,00 – 1,05 | 0,02 |
| Clareance de lactato | >= 10% | 0,35 | 0,14 – 0,88 | 0,03 | 0,37 | 0,14 - 0,98 | 0,04 |

4 Discussão

Este é o primeiro estudo que demonstra benefícios na otimização da DO₂ utilizando TDM na fase inicial da IRA (AKIN 1).

O principal achado deste estudo é que a TDM foi capaz de prevenir hipóxia tecidual e diminuir mortalidade em relação à terapia padrão, mas não mudou o curso da IRA.

Esses resultados sugerem que elevações na Cr parecem ser um marcador tardio no desenvolvimento da IRA, embora possa ser um marcador de maior risco de mortalidade e possivelmente identificar pacientes que se beneficiam da TDM.

TDM tem sido recomendada para prevenir o desenvolvimento ou piora da IRA no perioperatório em pacientes de alto risco⁽²⁶⁾. Em uma metanálise que analisou 20 estudos randomizados e controlados, Brienza et al.⁽²⁸⁾concluíram que a IRA no pós operatório foi reduzida para 56% e a mortalidade para 50% aquando comparada o uso de otimização hemodinâmica perioperatória em relação ao tratamento ao controle.

Entretanto, a otimização hemodinâmica foi preemptiva nestes estudos citados, enquanto que neste estudo, TDM foi iniciada já com o quadro de injúria renal instalado e em pacientes admitidos na UTI.

Em um estudo recente em pacientes submetidos a cirurgia abdominal não foi evidenciado superioridade quando comparado a TDM e terapia convencional em relação ao desfecho de disfunção renal ⁽⁴²⁾.

Estes resultados sugerem que quando ocorre o aumento da creatinina sérica, a injúria renal já está estabelecida e que a TDM não é capaz de alterar este curso, possivelmente porque a IRA não é mais responsiva ao volume ou fluxo sanguíneo. No entanto, é provável que esse aumento precoce da creatinina pode ser um marcador de gravidade e que as medidas de suporte mais agressivas que foram empregadas no grupo TDM, devem ser oferecidas a pacientes de alto risco. Em 2012 foi publicada uma diretriz para IRA pelo grupo KDIGO recomendando que protocolos baseados em manejo hemodinâmico e de parâmetros de perfusão deveriam ser empregados para a prevenir o desenvolvimento ou piora da IRA em pacientes sépticos e pacientes de alto risco no perioperatório, um ano após o início do presente estudo⁽²³⁾.

Lactato sérico e $SvcO_2$ vem sendo usados como marcadores de hipoperfusão tecidual e como guias de ressuscitação em pacientes críticos⁽³⁹⁾. De fato, está bem estabelecido que lactato e mortalidade aumentam paralelamente, e que mesmo elevações discretas no lactato são um fator de risco para piores desfechos⁽³⁹⁾. Uma queda mais importante do lactato sérico e uma melhor recuperação da $SvcO_2$ no grupo TDM sugere que uma hipoperfusão oculta global ainda permanece responsiva a incrementos de DO_2 em uma fase precoce da IRA. Além disso, a regressão logística multivariada evidenciou que um clareamento de lactato maior ou igual a 10% durante a TDM associou-se à diminuição de mortalidade estatisticamente significativa. Jansen et al.⁽⁴³⁾ demonstraram que a monitorização do lactato e medidas de tratamento para reduzir seus níveis em pacientes de UTI com lactato maior que $\geq 3,0$ mmol/L diminuíram mortalidade significativamente. Em pacientes com choque séptico, Wacharasint et al. demonstraram que níveis de lactato sérico mais elevados, mesmo que em níveis normais, estavam associados à maior mortalidade nesse grupo de pacientes⁽⁴⁴⁾.

A mortalidade em pacientes sépticos com níveis séricos de lactato entre 1,4 e 2,3 mmol/L foi quase o dobro quando comparado à níveis menores que 1,4 mmol/L, enfatizando que até mesmo pequenas elevações nesses valores podem requerer atenção clínicas⁽⁴⁴⁾.

Em um outro estudo, foi descrito que valores de clareamento de lactato inferiores a 10% foi o ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade para prever mortalidade hospitalar e que o grupo com maior clareamento apresentou 52% de taxa de mortalidade relativa menor que o grupo com menor clareamento⁽⁴⁵⁾. Consequentemente, junto com clareamentos de lactato superiores e recuperação da $SvcO_2$, TDM foi associada à diminuição significativa da mortalidade hospitalar.

Outro estudo demonstrou a associação de aumento de lactato e mortalidade em pacientes sépticos, mesmo quando não associado a disfunção de múltiplos órgãos⁽⁴⁶⁾.

Embora alguns estudos discutam a limitação do método de mensuração do débito cardíaco pelo contorno de pulso, sem a utilização de uma técnica de calibração, em pacientes sépticos, o software utilizado foi o de terceira geração, validado nesses pacientes⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Evidenciam-se, portanto, de um lado, os pontos fortes deste estudo: multicêntrico, prospectivo, randomizado, com poder estatístico; e, por outro emerge possível limitação ao se utilizar o critério AKIN 1 para a inclusão do estudo, sem conhecimento da Cr basal dos pacientes, o que torna possível que os pacientes incluídos estivessem em um estágio de AKIN mais avançado.

Possivelmente, a disfunção renal é resultado de uma interação complexa de mecanismos como resposta adaptativa, inflamação, disfunção microvascular e metabólica, que não podem ser modificadas pela TDM. Ou, que a fase da IRA onde há resposta a um volume preceda as alterações de creatinina, mesmo quando pequenas. Finalmente, é possível estimar que os novos biomarcadores para IRA possam ser mais eficientes em identificar pacientes com IRA que se beneficiarão da TDM.

Conclusão

TDM não foi capaz de reverter ou estacionar o quadro de IRA com início precoce, segundo (critérios de AKIN). No entanto, a TDM reverteu parcialmente a hipoperfusão tecidual global e diminuiu a mortalidade hospitalar.

Referências Bibliográficas

1. Yu L, Santos B, Burdmann E, Suassuna J, Batista P. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol.* 2007;24(1):37-9.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet.* 2012;380(9843):756-66.
3. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of clinical investigation.* 2004;114(1):5-14.
4. Seguro AC, Yu L, Burdmann E, Helou C, Zatz R, Zatz R. Insuficiência renal aguda. *Fisiopatologia renal São Paulo: Atheneu.* 2000:261-82.
5. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine.* 2008;36(4 Suppl):S146-51.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005;16(11):3365-70.
7. Homsí E, Palomba H. *Injúria Renal Aguda no Paciente Crítico.* São Paulo: Atheneu; 2010.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care.* 2004;8(4):1.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care.* 2007;11(2):1.
10. Levi TM, Souza SPd, Magalhaes JGd, Carvalho MSd, Cunha ALB, Dantas JGAdO, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2013;25(4):290-6.
11. Lewington A, Kanagasundaram N. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *UK Renal Association.* 2010.
12. Silva VTC, Liaño F, Muriel A, Díez R, de Castro I, Yu L. Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. *PloS one.* 2013;8(8):e70482.
13. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Critical care medicine.* 2008;36(5):1397-403.
14. Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC, Lobo SM, Lima EQ, Burdmann EA. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit--a homogeneous population? *Critical care.* 2006;10(2):R68.
15. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2014;189(9):1075-81.
16. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *The New England journal of medicine.* 1997;336(12):828-34.
17. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL, High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study G. High-dose furosemide for established ARF:

- a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(3):402-9.
18. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney international*. 2010;77(11):1020-30.
 19. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Annals of internal medicine*. 2005;142(7):510-24.
 20. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, Benjamin E, Minei J, Albertson T, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney international*. 1999;55(6):2423-32.
 21. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(1):97-104.
 22. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(17):2284-91.
 23. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
 24. Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Critical care clinics*. 2005;21(2):197-210.
 25. Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Acute Kidney Injury*. 156: Karger Publishers; 2007. p. 1-9.
 26. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care*. 2013;17(1):204.
 27. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(4):962-7.
 28. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical care medicine*. 2009;37(6):2079-90.
 29. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock*. 2006;26(6):551-7.
 30. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1368-77.
 31. Thomson R, Meeran H, Valencia O, Al-Subaie N. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury. *Journal of critical care*. 2014;29(6):997-1000.
 32. Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *CHEST Journal*. 2007;132(6):1817-24.

33. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VnG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Critical care medicine*. 2000;28(10):3396-404.
34. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *CHEST Journal*. 1988;94(6):1176-86.
35. Schumacker P, Cain S. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive care medicine*. 1987;13(4):223-9.
36. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208-15.
37. Lobo SM, de Oliveira NE. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients? *Critical care*. 2013;17(2):210.
38. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive care medicine*. 2010;36(8):1327-32.
39. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
41. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
42. Schmid S, Kapfer B, Heim M, Bogdanski R, Anetsberger A, Blobner M, et al. Algorithm-guided goal-directed haemodynamic therapy does not improve renal function after major abdominal surgery compared to good standard clinical care: a prospective randomised trial. *Critical care*. 2016;20:50.
43. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(6):752-61.
44. Wacharasint P, Nakada T-a, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*. 2012;38(1):4-10.
45. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-42.
46. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
47. Backer D, Marx G, Tan A, Junker C, Van Nuffelen M, Huter L, et al. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive care medicine*. 2011;37(2):233-40.

48. Knobel E. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2013.
49. Marik PE, Baram M. Noninvasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2007;23(3):383-400.