MARIA OLINDA NOGUEIRA ÁVILA

**Balanço hídrico, injúria renal aguda e mortalidade de
pacientes em unidade de terapia intensiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida
Burdmann

SÃO PAULO

2014

Dedico este trabalho a Luana e a João Victor,
as melhores obras da minha vida.

Meus filhos, vocês me ensinaram a grande virtude e o maior prazer da
existência: a doação de si mesmo ao outro.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, que está em nós e ao nosso redor, sem o qual nada é possível, por permitir que eu siga feliz neste caminho, o caminho do bem.

Aos meus pais, minhas irmãs e meus irmãos, que me deram os instrumentos para construir e assistem às singelas edificações com o olhar cúmplice e estimulante de quem ama.

À Fernando, meu marido, minha outra metade, pelo amor puro, que somente aqueles de alma elevada conseguem dar. Agradeço pela dedicação e zelo com os nossos filhos nos momentos da minha ausência. Esta gratidão é eterna. O nosso amor também.

Ao Dr Emmanuel, pelos ensinamentos científicos que seguramente serão aplicados na minha vida acadêmica, com a lembrança carinhosa deste convívio, ainda que à distância.

À Dirce, pela cuidadosa análise estatística e valiosas idéias que tanto abrilhantaram a metodologia do estudo.

À Paulo Rocha, colega e amigo, pela inestimável contribuição na construção do banco de dados e pela grande ajuda intelectual no decorrer da realização deste trabalho.

À Tássia e Caio pela colaboração essencial na árdua missão de coleta dos dados.

Aos meus colegas nefrologistas do Hospital São Rafael, do Hospital da Bahia e do Hospital Ana Neri, pela compreensão e ajuda nas substituições de plantões, nas minhas idas e vindas para São Paulo.

“Disciplina é liberdade, compaixão é fortaleza,

ter bondade é ter coragem.”

Renato Russo

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros e figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução	15
1.1. Injúria renal aguda (IRA) e expansão volêmica: balanço hídrico positivo (BH+) é benéfico?.....	15
1.2. Balanço hídrico positivo e morbimortalidade na UTI: BH+ é prejudicial?	17
1.2.2. BH+, edema renal, síndrome do compartimento abdominal e IRA	18
1.2.3. BH+, tipo de solução para expansão volêmica e IRA	19
1.2.4. BH+, diluição de antibiótico e mortalidade.....	20
1.2.5. BH+ e diagnóstico de IRA: BH+ interfere com o diagnóstico de IRA? ..	21
1.3. BH+ e diagnóstico de IRA: BH+ poderia ser biomarcador precoce de IRA? .	23
2. Objetivos.....	26
3. Pacientes e métodos.....	27
3.1. Desenho do estudo.....	27
3.2. Declaração de Ética	27
3.3. População	27
3.3.1. Critérios de inclusão	27
3.3.2. Critérios de exclusão	27
3.3.3. Grupos de pacientes estudados	27
3.4. Métodos	29
3.4.1. Cálculo do balanço hídrico	29
3.4.2. Definições de falências orgânicas.....	30
3.4.3. Desfechos	31
3.5. Análise Estatística	31
4. Resultados.....	35
4.1. Descrição da população estudada	35
4.2. Desfecho primário: BH+ e IRA.....	36

4.2.1. Regressão Logística: BH como variável contínua versus IRA	37
4.2.2. Regressão Logística: BH como variável categórica e IRA	37
4.3. Desfecho secundário: BH+ e mortalidade	39
4.3.1. Regressão Logística: BH como variável contínua e mortalidade.....	39
4.3.2. Regressão Logística: BH como variável categórica e mortalidade	40
5. Discussão	41
5.1. Desfecho primário: BH+ e IRA.....	41
5.2. Desfecho secundário: BH+ e mortalidade	46
6. Conclusões.....	51
7. Referências bibliográficas	52
8. Anexos 1	65
9. Anexos 2	77

Lista de abreviaturas e siglas

ADH	Hormônio anti-diurético
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AKIN	Acute Kidney Injury Network
Ang/Tie	Angiopoetina Tie
ARISE	Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation
BH+	Balanco hídrico positivo
DC	Débito cardíaco
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
DVA	Drogas vasoativas
EGDT	Early goal-directed therapy
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HES	Hydroxyethyl starch
IRA	Injúria renal aguda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
LidCO	Lithium Dilution Cardiac Output
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂
PAM	Pressão arterial média
PIA	Pressão intra-abdominal
PICARD	Program to Improve Care in Acute Renal Disease
ProCESS	Protocolized Care for Early Septic Shock

PVC	Pressão venosa central
PVR	Pressão venosa renal
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SOFA	Sequential organ failure assessment
SPSS	Statistical Package for Social Sciences for Windows
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TP	Tempo de protrombina
TSR	Terapia de suporte renal
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

Lista de quadros e figuras

Quadro 1 - Potenciais efeitos deletérios do balanço hídrico positivo -----	65
Figura 1 - Possíveis associações entre injúria renal aguda, balanço hídrico positivo e mortalidade -----	66
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo -----	67
Figura 3 – Balanço hídrico médio dos nove dias até o desenvolvimento de injúria renal aguda nos casos e dos dias correspondentes no grupo controle -----	68
Figura 4 – Modelos de balanço hídrico avaliados pela regressão logística e odds ratio (OR) para injúria renal aguda -----	69
Figura 5 – Balanço hídrico médio ao longo da internação na unidade de terapia intensiva em sobreviventes e não sobreviventes -----	70

Lista de tabelas

- Tabela 1** - Características clínicas de toda população avaliada, do grupo com injúria renal aguda (casos), de todo grupo sem injúria renal aguda e dos 92 pacientes sem injúria renal aguda pareados (controles) ----- 71
- Tabela 2** – Características clínicas de todos os pacientes sem injúria renal aguda, dos 92 pacientes sem injúria renal aguda pareados (controles) e dos 49 pacientes sem injúria renal aguda não sorteados ----- 72
- Tabela 3** - Balanço hídrico (valores absolutos e percentuais) no grupo de pacientes com injúria renal aguda (casos) e no grupo sem injúria renal aguda pareado (controles) ----- 73
- Tabela 4** – Mudanças no balanço hídrico ao longo do tempo até desenvolvimento de injúria renal aguda ----- 74
- Tabela 5** - Características clínicas dos pacientes sobreviventes e dos pacientes que evoluíram para óbito ----- 75
- Tabela 6** - Modelos de balanço hídrico avaliados pela regressão logística e odds ratio (OR) para mortalidade ----- 76

Resumo

Ávila, MON. **Balanço Hídrico, Injúria Renal Aguda e Mortalidade de Pacientes em Unidade de Terapia Intensiva**[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

Injúria renal aguda (IRA) é doença de elevada incidência, associada a altas taxas de morbimortalidade. Sepses, pós-operatório de grandes cirurgias e baixo débito cardíaco são as principais causas de IRA em todo o mundo. Na maioria destas situações, expansão volêmica é parte do manejo preventivo e terapêutico da IRA. Contudo, a manutenção de uma estratégia de infusão liberal de fluidos pode causar balanço hídrico positivo (BH+), que tem sido associado a desfechos desfavoráveis em pacientes criticamente enfermos. BH+ frequentemente ocorre nestes pacientes que recebem grandes infusões de volume, mesmo que apresentem volume urinário considerado satisfatório ou acima de 0,5ml/kg/h. Nesta situação, se não houver elevação da creatinina sérica, não será feito o diagnóstico de IRA pelos critérios do Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), ainda que haja claro déficit na eliminação da sobrecarga hidrossalina. Este estudo observacional prospectivo, com controle pareado por dias de exposição ao BH+ avaliou a associação entre BH+ e diagnóstico subsequente de IRA (pelos critérios do KDIGO) e mortalidade em 233 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) geral. Observamos por análise de regressão logística que cada 100 ml de aumento no BH se associou a elevação de 4% na chance de desenvolver IRA (OR 1,04; IC 95% 1,01 a 1,08). Comparado ao primeiro quartil de BH médio, o quarto quartil de BH médio (BH > +1793 ml/dia) se associou a chance 3,12 vezes maior de desenvolver IRA (OR 3,12; IC 95% 1,13 a 8,65).

Comparado ao BH de zero até +1500 ml/dia, o BH médio > +1500 ml/dia se associou a chance 3,4 vezes maior de desenvolver IRA, (OR 3,4; IC 95% 1,56 a 7,48). Um modelo de efeito fixo mostrou que BH+ estava presente pelo menos seis dias antes do diagnóstico de IRA pelos critérios do KDIGO. Para avaliar o desfecho óbito, consideramos o BH durante toda internação na UTI. Observamos que cada 100 ml de aumento no BH se associou a incremento de 7% na mortalidade (OR 1,07; IC 95% 1,02 a 1,12). Comparado ao primeiro quartil, o quarto quartil de BH médio (BH > +1652 ml/dia) se associou a chance 2,8 vezes maior de evoluir para óbito (OR 2,8; IC 95% 1,04 a 7,66). Comparado aos pacientes com BH de zero a +1500 ml/dia, os pacientes com média de BH > +1500 ml/dia apresentavam chance 3,8 vezes maior de evolução para óbito (OR 3,8; IC 95% 1,55 a 9,16). Em conclusão, BH+ como variável contínua, em quartis ou utilizando ponto de corte maior do que +1500 ml/dia se associou de maneira independente a maior chance de desenvolvimento subsequente de IRA e evolução para óbito em pacientes criticamente enfermos. No presente trabalho, o BH + foi biomarcador precoce de IRA. Estes achados sugerem que BH+ deve ser incluído nos critérios de definição de IRA, ao lado da creatinina e diurese.

Descritores: 1.Lesão renal aguda 2.Insuficiência renal 3.Balanço hídrico
4.Mortalidade 5.Unidades de terapia intensiva

Abstract

Ávila, MON. **Fluid balance, Acute Kidney Injury and Mortality of Intensive Care Unit Patients** [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Acute kidney injury (AKI) is a disease with high incidence, which is associated with high morbidity and mortality rates. Sepsis, major surgery and low cardiac output are the main causes of AKI worldwide. In the majority of these situations, volume expansion is part of both prevention and therapeutic management of AKI. However, maintaining liberal fluid infusion strategy can cause fluid overload and it is associated to poor outcomes in critically ill patients. Positive fluids balance (FB) frequently occurs in these patients receiving high volume infusion, even if the urinary output is adequate (above 0.5ml/kg/h). In this situation, if there is no serum creatinine (SCr) increase, AKI will not be diagnosed by current Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) criteria, even with a clear kidney inability to eliminate the body excess of fluid. This prospective, paired control, cohort study aimed to evaluate the association between positive FB and subsequent development of AKI by KDIGO criteria and mortality in 233 critically ill adults. By multiple logistic regression, we showed that each 100 ml increase in FB was independently associated to a 4% increase in the chances for developing subsequent AKI (OR 1.04; 95% CI 1.01 to 1.08). When compared to the first quartile, the fourth FB quartile (FB > +1793ml/day) was associated with a 3.12 times greater chance of developing AKI (OR 3.12; 95% CI 1.13 to 8.65). Compared to FB zero to 1,500ml/24h, the mean FB above +1,500 ml/24h was associated with an OR of 3.4 for AKI (OR 3.4; 95% CI 1.56 to 7.48). A mixed effect model demonstrated that

a positive FB predicted AKI development defined by KDIGO criteria within 6 days. To assess the outcome mortality, we evaluated the mean FB during the whole ICU hospitalization. Each 100 ml increase in FB was associated to a 7% increase in the chances for death (OR 1.07; 95% CI 1.02 to 1.12). Compared to the first quartile, patients in the fourth FB quartile (FB > +1652 ml/day) showed an OR of 2.8 for death (OR 2.8; 95% CI 1.04 to 7.66). Mean FB above +1,500 ml/24h was associated with an OR of 3.8 for death, as compared to FB zero to 1,500ml/24h (OR 3.8; 95% CI 1.55 to 9.16). In conclusion, positive FB, as continuum variable, as quartiles and as absolute thresholds, was independently associated with subsequent AKI development and death in critically ill patients. In this study, the positive FB was early biomarker of AKI. These findings suggest that positive FB should be included in the criteria for AKI in addition to serum creatinine and urine output.

Descriptors: 1.Acute kidney injury 2.Renal failure 3.Water balance 4.Mortality
5.Intensive care unit

1. Introdução

Injúria renal aguda (IRA) é problema de saúde pública, com incidência crescente em todo o mundo [1,2]. Ocorre em aproximadamente 3 a 15 % dos pacientes internados, mas pode acometer 30 a 78% dos pacientes alocados em unidades de terapia intensiva (UTI) [1-6]. A IRA tem impacto adverso na evolução clínica do paciente à curto e longo prazo. À curto prazo aumenta custos [3-5], prolonga o tempo de internação [4-6] e aumenta a mortalidade hospitalar [1-11]. A mortalidade da IRA durante internação hospitalar varia de 20 a 80%, dependendo da gravidade do quadro clínico do paciente [1-11]. Em longo prazo, estudos recentes associam IRA a baixa qualidade de vida [8], maior risco de desenvolvimento de doença renal crônica [9-10] e mortalidade tardia mais elevada [10-12].

1.1. Injúria renal aguda e expansão volêmica: balanço hídrico positivo (BH+) é benéfico?

A prevenção da IRA requer a identificação das suas principais causas. No contexto clínico de pacientes internados em UTI a IRA tem etiologia predominantemente multifatorial: isquêmica e/ou nefrotóxica [13]. Sepsé é a causa de mais de 50% dos casos de IRA em UTI em todo o mundo, seguida por grandes cirurgias, principalmente cirurgias cardíacas, e baixo débito cardíaco [2, 3, 10]. Em todas estas situações a expansão volêmica é apontada como o elemento fundamental no manejo terapêutico e na prevenção de IRA, otimizando a pressão arterial média (PAM)

e o débito cardíaco (DC), contribuindo para a restauração da perfusão periférica, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e atenuando a nefrotoxicidade por drogas [14-16].

No início deste século, Rivers et al demonstraram, em estudo randomizado e controlado, que ressuscitação volêmica agressiva e precoce, orientada por metas definidas (*early goal-directed therapy* ou EGDT), reduzia significativamente a mortalidade na sepse grave [17]. Apesar de inúmeras críticas no decorrer destes últimos 13 anos após sua publicação [18], este trabalho influenciou de forma marcante o tratamento de pacientes sépticos, permanecendo como recomendação fundamental em todas as publicações da *Surviving Sepsis Campaign* [19]. Contudo permanece a discussão sobre o risco versus benefício de EGDT em pacientes criticamente enfermos. Em maio de 2014 foi publicado estudo multicêntrico americano, *Protocolized Care for Early Septic Shock – ProCESS* [20], que não encontrou benefício da EGDT na redução da mortalidade de pacientes em choque séptico. Estão em andamento mais dois ensaios clínicos controlados e randomizados, um na Austrália (*Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation Randomized Controlled Trial – ARISE*) e o outro na Inglaterra, que deverão contribuir para o esclarecimento desta discussão.

Embora o trabalho do grupo de Rivers não tenha explorado o impacto da ressuscitação volêmica na prevenção de IRA, Lin et al. [21] demonstraram em estudo posterior que EGDT semelhante à utilizada no protocolo de Rivers diminuiu a incidência de IRA (de 55 para 39%, $p=0,015$) em pacientes adultos com choque séptico. Em população pediátrica, de Oliveira et al [22] observaram que a EGDT, com meta de saturação venosa de oxigênio maior ou igual a 70%, se associou a menor mortalidade em 28 dias (11,8% versus 39,2%, $p = 0,002$) e menor desenvolvimento de disfunções orgânicas, incluindo IRA ($p=0,03$). É possível que o benefício da ressuscitação

volêmica guiada por metas não se deva apenas à administração de volumes maiores de fluidos para pacientes que especificamente o necessitam, mas à precocidade e adequação desta medida. A administração de fluidos limitada *até* a otimização de parâmetros hemodinâmicos estabelecidos previamente poderia resultar na infusão de menor volume de líquidos, minimizando BH+ [23- 25].

A ocorrência de BH+ por período curto de tempo em pacientes submetidos a estes protocolos de ressuscitação volêmica pode ser o custo a ser pago para restauração da perfusão tecidual, incluindo a perfusão renal. Por outro lado, a manutenção de estratégia liberal de infusão de fluidos após as primeiras seis horas de atendimento pode causar balanços hídricos sucessivamente positivos. Na verdade, esta conduta não foi recomendada por Rivers [17], porém é situação comum na prática clínica atual [26], com consequências deletérias ao paciente.

1.2. Balanço hídrico positivo e morbimortalidade na UTI: BH+ é prejudicial?

1.2.1. BH+, edema visceral e mortalidade

Pacientes com BH persistentemente positivo estão mais sujeitos a repercussões clínicas desfavoráveis como congestão hepática, congestão pulmonar com piora na complacência pulmonar e nas trocas gasosas, edema de alças intestinais com íleo paralítico, má absorção e síndrome de compartimento abdominal, edema miocárdico com distúrbios de condução e disfunção diastólica, edema cerebral, renal e de tecidos periféricos com cicatrização inadequada de feridas e infecções, além de apresentarem maior mortalidade [27-48] (quadro 1). Órgãos encapsulados, como o rim e o fígado, tem capacidade limitada para acomodar excesso de líquido, o que pode determinar aumento

da pressão intersticial com consequente comprometimento do seu fluxo sanguíneo e deterioração funcional [27-30].

1.2.2. BH+, edema renal, síndrome do compartimento abdominal e IRA

BH + acumulado é capaz de aumentar a pressão intersticial renal, podendo causar hipoperfusão arterial dos rins e queda da filtração glomerular. O aumento da pressão intra-abdominal (PIA), da pressão venosa central (PVC) e da pressão venosa renal (PVR), em condições de sobrecarga hídrica, contribuem substancialmente para a queda da filtração glomerular, como demonstrado experimentalmente [49]. Pressão venosa renal acima de 30 mmHg por duas horas em rins porcinos intactos resulta em queda importante do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular [49]. A elevação da PVR diminui o fluxo sanguíneo renal e a formação de urina mais intensamente do que a hipoperfusão arterial renal [50, 51]. Em pacientes com síndrome cardio-renal, com ou sem baixo débito cardíaco, a elevação da PVC, PIA e PVR pode contribuir para disfunção renal progressiva [51]. Presença de PVC elevada é forte preditor de IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva, independentemente da presença de baixo débito cardíaco [51, 52].

Estes dados sugerem possível vínculo fisiopatológico entre BH+, edema renal e IRA. Outra explicação para IRA em pacientes com BH+ é a presença de síndrome do compartimento abdominal, relativamente comum em pacientes hipervolêmicos e causa conhecida de IRA. A síndrome do compartimento abdominal se caracteriza por PIA de 20 mmHg, associada a repercussões clínicas sistêmicas, tais como alterações cardiovasculares (aumento da PVC, redução do retorno venoso e do débito cardíaco), renais (redução do fluxo plasmático renal, aumento da PVR, congestão microvascular

renal, aumento da resistência vascular renal, elevação intrarenal de catecolaminas, angiotensina II e citocinas inflamatórias e aumento da pressão da cápsula renal), pulmonares (redução da complacência da parede torácica, aumento da pressão intratorácica, elevação do espaço morto, hipercapnia e hipoxia) e cerebrais (aumento da pressão intracraniana e queda da pressão de perfusão cerebral) [52,53]. Inicialmente a síndrome compartimental abdominal foi descrita em pacientes submetidos a cirurgias abdominais ou vítimas de trauma, entretanto, atualmente, é cada vez mais diagnosticada em pacientes submetidos à ressuscitação volêmica maciça e prolongada, politransfundidos, hipotérmicos ou coagulopatas, ou seja, pacientes com BH+ sucessivos [52-53]. Há evidências de que hipertensão intra-abdominal presente à admissão na UTI está associada a maior risco de disfunção orgânica grave (incluindo IRA) e a maior mortalidade [50, 51].

1.2.3. BH+, tipo de solução para expansão volêmica e IRA

Outro aspecto importante, que pode contribuir para os desfechos desfavoráveis associados ao BH+, como IRA e morte, é o tipo de solução utilizada para ressuscitação volêmica. Coloides sintéticos podem ser potencialmente nefrotóxicos e estão associados a maior mortalidade, especialmente as soluções HES (*hydroxyethyl starch*) e gelatinas [54,55]. Albumina 4% deve ser evitada na ressuscitação volêmica de pacientes com traumatismo craniano, mas parece ser segura em pacientes sépticos com IRA ou em risco de desenvolvê-la [56]. O uso de albumina 20% vem sendo associado a menor incidência de IRA e redução de mortalidade em cirróticos com peritonite bacteriana espontânea [57], mas o seu uso rotineiro é limitado pelo maior custo em relação aos cristaloides. Desta forma, o *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)*

Clinical Practice Guideline para IRA, na sua mais recente edição, sugere que cristaloides isotônicos sejam preferíveis, ao invés dos coloides sintéticos ou não-sintéticos, para expansão volêmica em pacientes sob risco de IRA ou com IRA instalada, na ausência de choque hemorrágico [55].

Entretanto, os cristaloides não são isentos de risco. Estudos clínicos e experimentais sugerem que cristaloides não-balanceados ou com maior conteúdo de cloro podem piorar acidose metabólica, causar vasoconstrição renal e reduzir o consumo renal de oxigênio [58-61]. Portanto, não somente a quantidade de fluido infundido na ressuscitação volêmica, mas também a sua composição pode interferir nos desfechos desfavoráveis associados ao BH+.

1.2.4. BH+, diluição de antibiótico e mortalidade

O uso precoce e correto de antibióticos em pacientes sépticos está associado à redução de mortalidade [19, 62]. Em pacientes com BH excessivamente positivo, o aumento do volume de distribuição de antibióticos hidrofílicos, com redução das suas concentrações plasmáticas, também poderia contribuir para efeito adverso na sobrevivência dos pacientes com sobrecarga hídrica. Pacientes inflamados/sépticos desenvolvem dano endotelial, com aumento da permeabilidade capilar predispondo a desvios de fluidos do intravascular para o interstício. Antibióticos hidrofílicos, como aminoglicosídeos, betalactâmicos e glicopeptídeos, poderão acompanhar este desvio de fluidos, resultando em concentrações plasmáticas sub-terapêuticas e risco de falha no tratamento antimicrobiano [63].

Em síntese, BH + é associado claramente a maior morbimortalidade em pacientes criticamente enfermos em diversos estudos (figura 1). Os fatores potencialmente

relacionados a este fenômeno são edema visceral, síndrome do compartimento abdominal, nefrotoxicidade do tipo de solução expansora, diluição de antibióticos ou retardo no diagnóstico da IRA. Entretanto, a maioria dos trabalhos que demonstram esta associação tem desenho observacional, não sendo capazes de estabelecer relação de causa e efeito definitiva [31-33, 40-48]. Nenhum destes estudos é capaz de esclarecer se pacientes com BH+ tem maior mortalidade por serem mais graves (e por isso necessitam de maior aporte de drogas, antibióticos, sedativos, nutrição parenteral etc.) ou se o BH+ realmente tem participação fisiopatológica independente na evolução para IRA ou no processo de morte.

Apenas ensaios clínicos randomizados e controlados poderiam explorar a relação de causalidade entre BH+ e mortalidade, sem a participação de fatores de confusão. Existem poucos ensaios clínicos randomizados com esta proposta [35-38], permanecendo em aberto a complexa associação entre BH+ e mortalidade.

1.2.5. BH+ e diagnóstico de IRA: BH+ interfere com o diagnóstico de IRA?

Atualmente o diagnóstico da IRA se fundamenta nos critérios RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage Kidney Disease*), AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) que são baseados em aumento da creatinina sérica e reduções do volume urinário [55,64, 65]. Estes critérios foram construídos a partir da observação de que pequenas elevações na creatinina sérica [66] e reduções na diurese [67] se associam a maior mortalidade. Os três sistemas de classificação são divididos em estágios de gravidade crescente da IRA e há evidências de que, quanto mais avançado o estágio da IRA, maior será o risco de morte do paciente [68].

O balanço hídrico não foi contemplado no diagnóstico de IRA por nenhum destes critérios atualmente adotados, embora o BH+ possa interferir neste diagnóstico. A sobrecarga de líquido pode causar hemodiluição e subestimar a medida do nível sérico da creatinina, retardando o diagnóstico de IRA pelos critérios usuais [26]. Macedo et al., analisando dados do estudo PICARD, propuseram uso da seguinte fórmula para ajuste da creatinina sérica para o BH+:

Creatinina ajustada = creatinina dosada x fator de correção*

$$* \text{ fator de correção} = \frac{(\text{peso admissional} \times 0,6) + \Sigma \text{ BH acumulado diário}}{\text{peso admissional} \times 0,6}$$

O uso da creatinina ajustada por este “fator de correção” permitiu antecipar o diagnóstico de IRA em, no mínimo, um dia [26].

Liu et al. [69] , analisando os dados do *Fluid and Catheter Treatment Trial*, observaram que, ao ajustar a creatinina pelo BH no grupo de infusão liberal de fluidos, houve aumento na frequência de diagnósticos de IRA neste grupo. A mortalidade destes pacientes, isto é aqueles em que o diagnóstico de IRA foi mascarado pelo BH+, foi maior do que a mortalidade daqueles que não tinham diagnóstico de IRA nem antes, nem após o ajuste para o BH.

Mehta et al. [70], em estudo observacional, observaram associação entre o chamado tardio do nefrologista para avaliação de casos de IRA com maior mortalidade, tanto para pacientes dialíticos como para não-dialíticos. Portanto, é possível especular que o atraso no diagnóstico de IRA em pacientes com BH+ (por hemodiluição da creatinina) pode também contribuir para a maior mortalidade associada ao BH+ (figura1).

1.3. BH+ e diagnóstico de IRA: BH+ poderia ser biomarcador precoce de IRA?

Considerar o BH+ como biomarcador precoce de IRA nos remete a reflexão sobre a fisiologia renal. Sabe-se que o indivíduo com função renal normal e dieta usual (gerando 800 mOsm de excretas por dia) é capaz de eliminar até 16 litros de urina maximamente diluída (50mOsm/L), por supressão fisiológica do hormônio anti-diurético (ADH) [71]. Ou seja, em condições normais, se um indivíduo receber até 16 litros de líquido por dia, conseguirá eliminá-los, mantendo balanço hídrico zerado. Por outro lado, quando um paciente criticamente enfermo desenvolve IRA e recebe grandes infusões de fluidos (antibióticos, sedação, drogas vasoativas etc.), é fácil entender porque evolui com BH+, uma vez que há evidente comprometimento na sua capacidade de excretar a sobrecarga hidrossalina recebida. Entretanto, pacientes criticamente enfermos *sem* o diagnóstico de IRA pelos critérios RIFLE, AKIN ou KDIGO também evoluem com BH+. Porque eles não conseguiriam aumentar adequadamente a excreção de sal e água livre, em resposta à sobrecarga hidrossalina?

Existem condições clínicas em UTI que podem predispor a BH+, até mesmo em pacientes sem IRA. Hipotensão, baixo débito cardíaco, vasodilatação da sepse (ainda que sem hipotensão), hipoalbuminemia, ventilação mecânica (VM), dor e stress fisiológico são capazes de ativar o sistema neuro-endócrino (hormônio anti-diurético, sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona), com retenção tubular de água livre e sódio [15, 16, 25, 27,28,30]. Como estes pacientes, geralmente, recebem grande aporte hidrossalino, acaba ocorrendo BH positivo e edemas. VM com

pressão positiva também pode reduzir a drenagem linfática, contribuindo para a formação de edema [25, 30].

Agressões isquêmicas e inflamatórias, tão frequentes em pacientes criticamente enfermos, causam disfunção endotelial mediada por alterações no sistema angiopoietina 2/Tie2 e desnudamento no glicocálix endotelial, contribuindo para o desvio de líquido e de macromoléculas do compartimento intravascular para o interstício e, novamente, ativando o sistema neuroendócrino para reter fluidos [72-75].

É também possível que pacientes criticamente enfermos desenvolvam isoladamente ou em conjunção aos eventos descritos acima, disfunção renal precoce e sutil, que se manifesta pela incapacidade de controlar adequadamente o equilíbrio hidrossalino. As capacidades de concentração e diluição urinárias dependem da integridade funcional da microvasculatura medular renal e podem estar prejudicadas em estágios muito precoces da doença renal [76]. Enquanto a microcirculação cortical é capaz de fazer sua autorregulação através das mudanças de tônus das arteríolas aferente e eferente até determinados limites de pressão arterial média (PAM), a microcirculação medular é mais dependente da PAM e da pressão de perfusão renal, sendo mais susceptível à isquemia e disfunção endotelial em situações de choque circulatório ou DMOS [76, 77].

Assim, BH positivo pode potencialmente ser biomarcador de IRA, antecedendo a elevação da creatinina ou a diminuição da diurese. Considerar esta hipótese verdadeira torna a relação entre BH+, IRA e mortalidade ainda mais complexa, conforme observado na figura 1, já que IRA é fator de risco independente para mortalidade bem estabelecido [10].

Este conjunto de fatos levanta questões importantes: é válida a inclusão do BH+ como critério adicional de IRA, além da creatinina e do volume urinário? O BH+ precedendo o desenvolvimento de IRA pode contribuir para a ocorrência da mesma? Estas situações podem acontecer simultaneamente ou sequencialmente?

Apenas três estudos observacionais realizados em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular, um retrospectivo com 90 pacientes [78], outro prospectivo com cem pacientes [79] e o último com 98 crianças [80], avaliaram a associação do BH+ com desenvolvimento subsequente de IRA, sugerindo que BH+ seria marcador precoce de disfunção renal.

Assim, desenvolvemos estudo de coorte, prospectivo, observacional, com controle pareado, para testar a possível associação independente do BH+ com o diagnóstico subsequente de IRA e a associação independente do BH+ com a mortalidade de pacientes admitidos em uma UTI geral (clínica e cirúrgica).

2. Objetivos

Avaliar a associação independente entre BH+ e incidência subsequente de IRA pelos critérios do KDIGO em pacientes internados em UTI clínica e cirúrgica.

Avaliar se BH+ é fator de risco independente para mortalidade em pacientes internados em UTI clínica e cirúrgica.

3. Pacientes e métodos

3.1. Desenho do estudo: coorte prospectiva observacional, com controle pareado.

3.2. Declaração de Ética

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Monte Tabor-Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (processo 37/11). Por se tratar de estudo observacional, foi dispensado o Consentimento Informado dos participantes.

3.3. População

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes adultos (idade superior ou igual a 18 anos) admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Clínica e Cirúrgica de um hospital terciário, com permanência mínima de 3 dia. O período de inclusão de pacientes foi de agosto de 2011 a julho de 2013.

3.3.2. Critérios de exclusão

Pacientes portadores de doença renal crônica estágio 5, presença de IRA na admissão da UTI, obstrução do trato urinário ou IRA pré-renal, transplantados renais, pacientes com doença neoplásica em estágio terminal.

3.3.3. Grupos de pacientes estudados

Após a retirada dos pacientes que preenchiam critérios de exclusão e aqueles com fichas incompletas, a coorte final analisada foi constituída por 233 pacientes (figura 2), que foram divididos nos seguintes grupos:

Grupo IRA (casos): todos os pacientes que desenvolveram IRA durante a internação hospitalar (n = 92).

Grupo não-IRA pareado (controle): dos pacientes que não desenvolveram IRA (n = 141), estudamos um subgrupo composto de pacientes pareados por sorteio (92 controles). Para cada caso de IRA, foi sorteado um controle sem IRA, com número de dias de internação maior ou igual ao número de dias necessários para desenvolvimento de IRA no caso respectivo. Por exemplo, para um paciente que desenvolveu IRA no sétimo dia de internação, foi sorteado um controle, dentre os pacientes sem IRA, com número de dias de internação igual ou superior a sete e foram utilizados apenas os BH dos seis primeiros dias de internação para comparação com a média do BH dos seis dias que precederam a IRA no caso correspondente. O pareamento foi feito visando definir o número de dias de BH dos controles (pacientes sem IRA) a serem utilizados nas análises, para que correspondessem ao número de dias de internação antes da ocorrência de IRA nos casos. Assim a duração da “exposição” ao BH foi a mesma em casos e controles.

3.4. Métodos

O pesquisador principal, uma enfermeira pesquisadora e um acadêmico de medicina coletaram os seguintes dados dos prontuários dos pacientes admitidos na UTI:

- a) À admissão: idade, gênero, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, neoplasia e cardiopatia referidas em prontuário médico), APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System*) [81] e contato telefônico.
- b) Diariamente: volume urinário (ml/h), balanço hídrico (ml/h), temperatura axilar (a cada hora, em graus centígrados), pressão sanguínea (a cada hora, em mmHg) através de monitorização invasiva ou medidas não invasivas com esfigmomanômetro automático, frequência cardíaca (a cada hora, em bpm), frequência respiratória (a cada hora, em ipm), necessidade de drogas vasoativas (noradrenalina, dopamina, dobutamina ou vasopressina), necessidade de ventilação mecânica e exames laboratoriais da rotina diária do serviço, durante a permanência na UTI, quais sejam: hemograma completo; uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo séricos; gasometrias arterial e venosa; lactato arterial; urina tipo I; uréia, creatinina e sódio urinários; transaminases, bilirrubinas totais e frações, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e albumina sérica.

3.4.1. Cálculo do balanço hídrico

O balanço hídrico (BH) diário foi calculado através da fórmula:

(total de infusão de líquidos em litros/dia) – (total de perdas em litros/dia)

Foi incluído o volume de todas as medicações, soroterapia e dieta administrado ao paciente e todo volume de líquido eliminado pelo mesmo, diariamente, além das perdas em ultrafiltração dos procedimentos dialíticos. Os dados foram registrados pela enfermagem do setor. As perdas insensíveis não foram consideradas no cálculo do BH.

O BH foi analisado como variável contínua e categórica. Como variável categórica, o BH foi avaliado em quartis e também categorizado em BH médio abaixo de zero, BH médio de zero a +1500 ml/dia e BH médio acima de +1500 ml/dia.

3.4.2. Definições de falências orgânicas

- a) Injúria renal aguda (IRA): definida como elevação absoluta da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl em até 48h, ou aumento de 50% na creatinina em relação a creatinina de referência em até sete dias ou diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h em seis horas, de acordo com os critérios do KDIGO [55].
- b) O diagnóstico de IRA pré-renal foi baseado em dados clínicos e/ou laboratoriais: resposta adequada (queda da creatinina ou elevação do volume urinário) 24 à 48 horas após expansão volêmica/uso de inotrópicos ou fração de excreção de sódio $\leq 1\%$ ou fração de excreção de uréia $\leq 35\%$.
- c) Sepses: presença de dois ou mais sinais de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) associados a foco infeccioso identificado ou cultura positiva. Os sinais de SRIS são frequência cardíaca acima de 90 bpm, temperatura axilar maior que 38,3 °C ou abaixo de 36 graus °C, frequência respiratória acima de 20 ipm ou PaCO₂

abaixo de 32 mmHg e leucócitos acima de 12 mil ou abaixo de quatro mil, ou mais de 10% de formas imaturas de leucócitos no sangue periférico [82].

- d) Choque circulatório: necessidade de drogas vasoativas ou inotrópicos para manter pressão arterial média (PAM) > 60 mmHg [82].
- e) Insuficiência respiratória: necessidade de ventilação mecânica invasiva [82].
- f) Disfunção hepática: TP menor que 50% e elevação de bilirrubinas e transaminases $\geq$ três vezes o valor basal [82].
- g) Disfunção do sistema de coagulação: alargamento de TTPA $\geq 1,5$ vezes o valor basal (sem uso de heparina endovenosa), TP $< 50\%$ e contagem de plaquetas < 150 mil [83].

O principal pesquisador revisou todos os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, para identificar as falências orgânicas, com base nos critérios supra-citados.

Todos os dados foram registrados em uma ficha de coleta de dados (anexos 2).

3.4.3. Desfechos

O desfecho primário foi a comparação da incidência de IRA entre os grupos com e sem BH+. O desfecho secundário foi a ocorrência de óbito em até 30 dias.

3.5. Análise Estatística

O cálculo amostral foi estimado assumindo incidência de IRA de 32% no grupo sem BH+ e incidência de IRA de 55% no grupo com BH+, baseando-se em resultados preliminares deste estudo. Seriam necessários 82 pacientes para cada grupo (caso e controle) para um erro alfa de 5% e um erro beta de 15%.

O *Statistical Package for Social Sciences for Windows* (SPSS) versão 17.0 foi utilizado para a construção do banco de dados. Análise estatística foi realizada usando o SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e R, versão 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como médias $\pm$ desvio-padrão. Quando a distribuição não foi normal utilizamos mediana e distância interquartil. Variáveis categóricas são expressas em frequências simples ou relativas. Para análise univariada foram usados os testes Student-t, Fisher, Mann Whitney ou Chi-quadrado, quando apropriado.

Análise por Regressão Logística foi utilizada para avaliação do impacto do BH+ como variável independente na incidência da IRA. Em todas as análises feitas para este desfecho consideramos o BH nos dias que precederam o desenvolvimento da IRA nos casos. Os modelos da regressão logística foram ajustados para as variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada e para variáveis clinicamente relevantes. As variáveis de ajuste foram idade, APACHE II, presença de HAS, neoplasia, cardiopatia, sepse, necessidade de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, coagulopatia e disfunção hepática.

Os seguintes modelos de BH foram avaliados para os desfechos IRA:

Modelo 1 - Comparamos a **média do BH** até o desenvolvimento de IRA nos casos com a média do BH dos dias correspondentes nos controle sem IRA, pareados por sorteio.

Modelo 2 – Todos os BH que precediam o desenvolvimento da IRA nos casos e os BH dos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados foram ordenados e categorizados em quartis. Nós avaliamos a associação entre os **quartis de BH médio** e

o desenvolvimento subsequente de IRA. O primeiro quartil foi usado como grupo de referência.

Modelo 3 - O BH avaliado nos dois dias que precederam a IRA nos casos e dos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados foram categorizados em quartis. Nós avaliamos a associação entre os **quartis de BH destes dois dias** e o desenvolvimento subsequente de IRA. O primeiro quartil foi usado como grupo de referência.

Modelo 4 – Comparamos a média de BH nos dias que precederam a IRA e nos dias correspondentes nos controles sem IRA, agrupados em: **BH < zero/dia; BH > 1500 ml/dia e $0 \leq BH \leq 1500$ ml/dia (grupo de referência).**

Para estimar as mudanças do BH ao longo do tempo até desenvolvimento de IRA, a média de BH de 7 a 9 dias, 4 a 6 dias e 1 a 3 dias antes da IRA e nos dias respectivos no grupo controle foram avaliados através do modelo de efeito misto, considerando as medidas repetidas de BH de cada paciente. Os efeitos fixos foram os três períodos de tempo citados acima, considerando o primeiro período (7 a 9 dias) como referência e a ausência de IRA. A interação destas duas variáveis (os três períodos de tempo antes da IRA e presença ou não de IRA) testou se havia variações do BH diferentes ao longo do tempo, em pacientes com e sem IRA. O modelo de efeito misto pretendeu responder a seguinte pergunta: caso o BH+ se associe ao desenvolvimento subsequente de IRA, haveria alguma peculiaridade na distribuição deste BH ao longo do tempo até a ocorrência da IRA? E nos pacientes sem IRA (controles), a distribuição do BH seria diferente da distribuição de BH dos casos com IRA? O modelo foi ajustado para gênero, idade, APACHE II, presença de sepse, cardiopatia, disfunção hepática, necessidade de ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas. Considerou-se

intercepto como efeito aleatório. Na análise de resíduos, a hipótese de distribuição normal foi validada. As premissas do modelo misto foram testadas utilizando método gráfico de distribuição dos resíduos com valores ajustados e valores de efeitos aleatórios estimados. A significância do modelo de efeito fixo foi avaliada usando teste de Wald.

Para o desfecho óbito foi realizada regressão logística utilizando-se:

Modelo 1 - A **média do BH durante toda a internação** e o BH médio dos dois dias que precederam a alta da UTI ou o óbito.

Modelo 2 - Os **quartis de BH** estimados para todas as medidas realizadas **durante a internação** na UTI

Modelo 3 - Os **quartis de BH** estimados para as medidas de BH dos **dois dias** anteriores à alta da UTI ou ao óbito.

Modelo 4 - O BH médio das medidas realizadas durante a internação e daquelas obtidas nos dois dias que precederam a alta ou o óbito também foram categorizados em **BH < zero/dia; BH > 1500 ml/dia e $0 \leq \text{BH} \leq 1500 \text{ ml/dia}$ (grupo de referência).**

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. Resultados

4.1. Descrição da população estudada

De agosto de 2011 até julho de 2013, foram admitidos 1065 pacientes na UTI clínica e cirúrgica de um hospital terciário em Salvador, Bahia, Brasil. Destes, foram excluídos 567 com tempo de hospitalização menor que três dias. Dos 498 pacientes incluídos (tempo de hospitalização $\geq$ três dias), 265 foram retirados do estudo pela presença de critérios de exclusão: 96 tinham IRA à admissão na UTI, 29 apresentavam IRA pré-renal, 13 IRA pós-renal, 48 doença renal crônica estágio cinco, 22 eram transplantados renais, 50 apresentavam neoplasia terminal e sete apresentavam fichas incompletas. Portanto, a amostra final analisada foi de 233 pacientes (figura 2).

Conforme mostrado na tabela 1, os 233 pacientes incluídos tinham idade de 60 ± 20 anos (média $\pm$ desvio padrão), 50% eram do sexo masculino; tinham APACHE II da admissão 20 ± 8 (média $\pm$ desvio padrão); creatinina de referência média de $0,7 \pm 0,5$ mg/dl (média $\pm$ desvio padrão); diurese média de 2336 ± 1204 ml/24h (média $\pm$ desvio padrão). O BH médio durante toda internação foi de $+829 \pm 850$ ml/24h (média $\pm$ desvio padrão), dado não mostrado na tabela 1. A amostra estudada apresentava as seguintes comorbidades: 15% diabéticos, 38% hipertensos, 25% tinham diagnóstico de algum tipo de neoplasia e 20% algum tipo de cardiopatia. Nesta população de pacientes criticamente enfermos, 87% apresentaram sepse, 78% necessitaram de ventilação mecânica (VM), 53% usavam drogas vasoativas (DVA), 10% cursaram com coagulopatia, 12% com disfunção hepática e 40% evoluíram com IRA. A média de permanência na UTI foi de 11 ± 6 dias e a mortalidade (até 30 dias) 37%.

4.2. Desfecho primário: BH+ e IRA

Dos 233 pacientes, 40% desenvolveram IRA (n=92), em uma média de 5 ± 3 dias e mediana de 3 dias (distância interquartil 2 a 6 dias) da admissão na UTI. Na tabela 1 são mostradas as características clínicas de toda a população estudada, dos 92 pacientes com IRA (casos), de todos os 141 pacientes sem IRA e dos 92 pacientes sem IRA sorteados como controles.

Pela análise univariada (tabela 1), observou-se que os pacientes com IRA eram mais idosos (64 ± 19 versus 58 ± 20 , $p=0,039$) e cardiopatas (38% versus 8%, $p<0,001$) do que os pacientes que não desenvolveram IRA pareados (controles). Aqueles com IRA evoluíram mais frequentemente com sepse (95% versus 82%, $p=0,005$), com necessidade de ventilação mecânica (95% versus 73%, $p<0,001$), de drogas vasoativas (70% versus 47%, $p=0,003$), coagulopatia (20% versus 7%, $p=0,015$), disfunção hepática (21% versus 8%, $p=0,019$) e tiveram maior mortalidade (59% versus 24%, $p<0,001$) do que os pacientes sem IRA pareados (controles). Os controles pareados tinham creatinina de referência mais baixa ($0,6 \pm 0,2$ mg/dl versus $1,0 \pm 0,6$ mg/dl, $p<0,001$), diurese mais elevada (2664 ± 1214 ml/24h versus 1886 ± 1099 ml/24h, $p<0,001$) e BH médio significativamente inferior (554 ± 687 ml/24h versus $+1583 \pm 318$ ml/24h, $p < 0,001$) ao grupo com IRA. Dos 92 pacientes que desenvolveram IRA, 60% foram diagnosticados como estágio 1, 18% como estágio 2 e 22% como estágio 3 da classificação do KDIGO (tabela 1). O critério creatinina do KDIGO foi responsável por 75%, o critério diurese por 9,8% e os critérios creatinina e diurese juntos por 9,8% dos diagnósticos e dos estadiamentos dos pacientes com IRA. Os demais pacientes (5,4%) receberam o diagnóstico de IRA por necessidade de terapia de suporte renal de urgência.

As características demográficas e clínicas dos 92 pacientes sem IRA pareados como controles por sorteio não diferiam dos 49 pacientes sem IRA não sorteados (tabela 2).

A figura 3 mostra a média de BH durante nove dias que precediam o desenvolvimento da IRA nos casos e durante os nove dias correspondentes nos controles sem IRA. A partir do sexto dia antes da IRA, as curvas de BH dos casos e controles divergem substancialmente.

4.2.1. Regressão Logística: BH como variável contínua versus IRA

A tabela 3 descreve os modelos de BH em pacientes com IRA e nos seus controles pareados sem IRA, analisados, em seguida, na regressão logística. Observa-se na análise univariada que os pacientes com IRA apresentaram média de BH precedendo IRA mais elevada do que seus controles e que a frequência de IRA foi aumentando em paralelo à elevação dos quartis de BH (no primeiro quartil somente 16% evoluíram com IRA, enquanto no quarto quartil 36% o fizeram, $p = 0,001$).

Comparando-se o BH médio como variável contínua até desenvolvimento de IRA dos casos com o BH médio durante o mesmo número de dias dos controles pareados, observou-se que cada 100 ml de aumento no BH se associou a aumento de 4% na incidência de IRA (OR 1,04; IC 95% 1,01 a 1,08) (figura 4).

4.2.2. Regressão Logística: BH como variável categórica e IRA

Quartis de BH versus desfecho IRA

Todas as médias de BH da amostra foram agrupadas em quartis. Como visualizado na figura 4, pertencer ao quarto quartil de BH médio (BH > +1793 ml/dia)

se associou a risco 3,12 vezes maior de desenvolver IRA do que pertencer ao primeiro quartil de BH médio (OR 3,12; IC 95% 1,13 a 8,65).

Ao se avaliar os quartis de BH dos dois dias que precediam a IRA nos casos e no número de dias correspondentes dos controles pareados, observou-se novamente que pertencer ao quarto quartil se associou a chance 3,5 vezes maior de desenvolver IRA (OR 3,5; IC 95% 1,04 a 11,71), em relação ao primeiro quartil.

Grupos de BH abaixo de zero, de zero a +1500 ml/dia e acima de +1500 ml/dia versus desfecho IRA

Comparando-se os pacientes com IRA com os seus controles pareados, observou-se que o BH médio acima de + 1500 ml/dia se associou com risco 3,4 vezes maior de desenvolver IRA do que o BH de zero até +1500 ml/dia (OR 3,42; IC 95% 1,56 a 7,48), como pode ser observado na figura 4.

Modelo de efeito fixo

O modelo de regressão mostrou médias de BH similares entre os grupos com e sem IRA do nono ao sétimo dias que precediam a IRA e nos dias correspondentes dos controles. A interação entre o tempo e a presença de IRA revelou que o grupo com IRA apresentava médias de BH mais elevadas do sexto ao quarto dia e, sobretudo, nos três últimos dias antes do desenvolvimento da IRA, em relação aos controles nos dias similares (tabela 4).

4.3. Desfecho secundário: BH+ e mortalidade

Pela análise univariada (tabela 5), observou-se que os pacientes não sobreviventes eram mais idosos (65 ± 19 anos versus 57 ± 20 anos, $p=0,003$), mais frequentemente cardiopatas (31% versus 13%, $p=0,001$), apresentavam APACHE II mais elevado (23 ± 8 versus 19 ± 8 , $p=0,001$), maior incidência de sepse (95% versus 82%, $p=0,004$), maior necessidade de ventilação mecânica (94% versus 69%, $p<0,001$), de drogas vasoativas (73% versus 41%, $p<0,001$), mais coagulopatia (19% versus 5%, $p=0,001$), disfunção hepática (23% versus 5%, $p<0,001$), IRA (64% versus 25%, $p<0,001$), além de creatinina de referência mais elevada ($0,8 \pm 0,5$ mg/dl versus $0,6 \pm 0,3$ mg/dl, $p<0,001$), diurese média significativamente menor (1981 ± 1293 ml/dia versus 2545 ± 1100 ml/dia, $p=0,001$) e BH significativamente maior (1248 ± 912 ml/dia versus 584 ± 709 ml/dia, $p < 0,001$). Todas estas variáveis foram utilizadas nas análises multivariadas descritas abaixo. Avaliando o BH ao longo do tempo, durante toda a internação, observamos uma tendência de divergência das curvas de BH a partir do décimo dia antes dos desfechos alta ou óbito (figura 5).

4.3.1. Regressão Logística: BH como variável contínua e mortalidade

BH médio durante toda a internação versus desfecho óbito

Comparando-se o BH médio, como variável contínua, durante toda internação hospitalar nos pacientes sobreviventes e não sobreviventes, observou-se que cada 100 ml de aumento no BH se associou a incremento de 7% na mortalidade (OR 1,07; IC 95% 1,02 a 1,12), controlando-se para creatinina de referência e diurese (tabela 6).

4.3.2. Regressão Logística: BH como variável categórica e mortalidade

Quartis de BH médio versus desfecho óbito

Pertencer ao quarto quartil de BH médio ($BH > +1652$ ml/dia) se associou a chance 2,8 vezes maior de evoluir para óbito (OR 2,6; IC 95% 1,04 a 7,66), em relação ao primeiro quartil, controlando para IRA e creatinina de referência (tabela 6).

Quartis de BH dois dias antes da alta ou óbito versus desfecho óbito

Pertencer ao quarto quartil de BH dois dias antes da alta ou óbito se associou a chance 4,7 vezes maior de evoluir para óbito (OR 4,7; IC 95% 1,82 a 12,07), em relação ao primeiro quartil deste período, controlando para IRA (tabela 6).

Grupos de BH abaixo de zero, de zero a +1500 ml/dia e acima de +1500ml/dia versus desfecho óbito

Os pacientes com média de BH acima de +1500 ml/dia apresentavam chance 3,8 vezes maior de evolução para óbito do que os pacientes com BH médio de zero a +1500 ml/dia (OR 3,8; IC 95% 1,55 a 9,16), controlando para IRA e creatinina de referência (tabela 6). A chance de óbito foi ainda mais significativa, ao se avaliar o BH acima de +1500 ml/dia nos dois últimos dias antes da alta da UTI ou óbito (OR 5,8; IC 95% 2,28 a 14,87).

5. Discussão

5.1. Desfecho primário: BH+ e IRA

Este estudo de coorte, prospectivo, observacional, com controle pareado, mostrou que a presença de BH+ se associou, de forma independente, a maior chance de desenvolvimento subsequente de IRA. BH antecedendo IRA foi avaliado como variável contínua, em quartis e utilizando ponto de corte de BH abaixo de zero, de zero até +1500 ml/dia e acima de +1500 ml/dia. Em todos estes modelos, o BH+ foi independentemente associado ao desenvolvimento subsequente de IRA, por análise de Regressão Logística. O modelo de efeito fixo mostrou que seis dias antes do diagnóstico de IRA pelos critérios do KDIGO, o BH era significativamente mais positivo no grupo IRA do que nos controles. Esta diferença era ainda mais pronunciada nos três dias que precediam a IRA. Este estudo tem diferenciais metodológicos importantes em relação aos dados disponíveis na literatura, como a utilização de controles pareados pelo número de dias de exposição ao BH+, o uso dos critérios do KDIGO para diagnóstico de IRA, a avaliação do BH em intervalo de tempo suficiente até o desenvolvimento da IRA e poder estatístico adequado.

A grande maioria dos estudos que avaliam a repercussão do BH + na morbidade de pacientes em UTI não tem como desfecho primário o desenvolvimento de IRA e sim “desfechos não-renais”, como trocas gasosas e/ou permanência em VM [35-37,39], pressão intra-abdominal [39], complicações pós-operatórias [38, 40], incidência de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS) [42] ou tempo de internação na UTI

[35,37,40]. Nestes estudos, o impacto do BH+ na incidência de IRA foi avaliado como desfecho *secundário*, utilizando definições heterogêneas de IRA, não mais recomendadas, tais como necessidade de terapia de suporte renal [35], aumento de creatinina [36, 37, 40], ou redução de diurese arbitrários [42], escore renal do *sequential organ failure assessment* (SOFA) [46], que são muito diferentes daqueles recomendados pelo KDIGO [36, 37,39-42, 46]. Em nenhum destes estudos, houve piora da função renal nos grupos com BH menos positivo ou BH negativo, assim como não houve proteção da função renal nos grupos com BH mais positivo.

Os três únicos estudos, publicados até o momento, desenhados para avaliar a associação entre BH+ e IRA como desfecho primário, avaliaram populações pequenas (90 a 100 pacientes) e estudaram grupo específico de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular [78-80].

Dass et al [78] realizaram análise *post-hoc* do *Nesiritide Study*, ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, de um único centro, desenhado para avaliar o impacto do uso profilático do nesiritide na necessidade de terapia de suporte renal e/ou na mortalidade de pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular. Estes autores investigaram a hipótese de que o BH+ nas primeiras 24h após a cirurgia cardiovascular poderia ser indicador de IRA no pós-operatório. Neste estudo, a incidência de IRA em pacientes com mediana de BH maior que +849 ml/24h foi de 80%, versus 25% naqueles pacientes com mediana de BH -1221 ml/24h ($p=0,001$). O grupo com BH maior que +849 ml/24h mostrou risco significativamente mais elevado para IRA do que o grupo com mediana de BH -1221 ml/24h, tanto no modelo não ajustado (OR = 9,9; 95% IC 1,9 a 51,1), como no modelo ajustado da análise multivariada (OR = 8,1; 95% IC 1,5 a 45,1). Entretanto, o estudo de Dass et al. tem amostra pequena ($n = 90$), sobretudo no

subgrupo de pacientes com mediana de BH+ maior que +849ml/24h (somente 10 pacientes). Além disso, foi realizado em população de pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular, dificultando a generalização dos resultados.

Kambhampati et al. [79], em estudo observacional prospectivo, dividiram cem pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular em quartis de BH, desde o intra-operatório até 48h de pós-operatório. A incidência de IRA no quarto quartil (mediana de BH +5000 ml/24h) foi 52%, em contraste com 16% de incidência de IRA no primeiro quartil (mediana de BH +500 ml/24h), e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,016$). Análise multivariada ajustada para variáveis de confusão como idade, diabetes, HAS, tempo de circulação extracorpórea acima de 200min, tipo de cirurgia e taxa de filtração glomerular basal, revelou que o quartil de BH+ mais elevado (quarto quartil) se associou a risco quatro vezes maior de IRA (OR 4,89, IC 95% 1,38-24,1; $p=0,046$) [79]. Este estudo também apresenta amostra pequena e dificuldade para generalização dos seus resultados para pacientes fora do contexto clínico de cirurgia cardiovascular.

O terceiro, e mais recente destes estudos, avaliou se a sobrecarga de fluidos no pós-operatório precoce de cirurgia cardíaca em 98 crianças estaria associada a maior morbidade, incluindo maior incidência de IRA [80]. Sobrecarga de fluidos no pós-operatório precoce foi definida como BH + maior que 5% do peso basal, desde o pós-operatório imediato na UTI até o primeiro dia pós-operatório. Cinquenta por cento das crianças com sobrecarga hídrica na admissão da UTI desenvolveram IRA no primeiro dia pós-operatório, enquanto apenas 14,4% daquelas que não apresentaram sobrecarga hídrica precoce evoluíram com IRA ($p=0,023$). A sobrecarga hídrica precedeu o aparecimento da IRA em todas as crianças que a desenvolveram [80].

Os nossos resultados corroboram os encontrados nestes três estudos, com várias peculiaridades metodológicas muito relevantes. Avaliamos pacientes internados em UTI clínica e cirúrgica, permitindo melhor generalização dos resultados. A definição de IRA utilizada no presente estudo foi a recomendada pela última publicação do KDIGO, caracterizada pela conjunção dos critérios AKIN e RIFLE, enquanto os estudos anteriores usaram apenas o critério creatinina do AKIN [78,79] e RIFLE [80]. O nosso período de seguimento de BH dos pacientes não se restringiu a apenas 24-48h. Acompanhamos o BH durante o tempo necessário para o desenvolvimento da IRA (média de 5 ± 3 dias, variando de 1 a 28 dias). Além disso, a metodologia de comparar o BH precedendo a IRA nos casos, com o BH do mesmo número de dias nos controles sem IRA, escolhidos por sorteio, reforça o valor dos resultados encontrados. A análise por regressão logística atenua a influência de outras variáveis que também influenciam na incidência de IRA, permitindo concluir que o BH + está associado a maior chance de IRA de forma independente. Os valores de BH nos quais a chance de IRA foi maior (acima de +1793 ml/dia ou quarto quartil e acima de +1500 ml/dia) foram concordantes e tiveram relevância clínica. Na prática clínica, o médico intensivista e/ou o médico assistente devem ficar alertas para a possibilidade de IRA em qualquer paciente inicialmente normovolêmico que alcance este patamar de BH positivo durante o seguimento. Finalmente, o tamanho da nossa amostra foi superior àquele determinado pelo cálculo amostral para um erro beta menor que 15%.

A associação entre BH+ e desenvolvimento de IRA, o primeiro evento precedendo o segundo, não está totalmente elucidada. Esta relação temporal sugere que por trás de um BH+ possa haver disfunção renal quiescente, ainda não diagnosticada pelos critérios de redução da diurese e aumento da creatinina do KDIGO. Pacientes criticamente enfermos, em geral, recebem grande volume de fluidos nas 24h e a

manutenção de diurese $> 0,5\text{ml/kg/h}$ é frequentemente insuficiente para manutenção de um BH neutro ou negativo. Se não ocorrer aumento da creatinina sérica, este paciente não receberá o diagnóstico de IRA, mesmo com inquestionável incapacidade de eliminar o excesso de sal e água recebido. A grande capacidade do rim normal em concentrar e diluir a urina depende da ação do hormônio anti-diurético e da integridade funcional da microcirculação medular. As agressões isquêmicas e inflamatórias, frequentes em pacientes criticamente enfermos, causam disfunção endotelial sistêmica, mediada por alterações no sistema angiopoietina 2/Tie2 e desnudamento no glicocálix endotelial, que podem acometer a microcirculação renal. Este estado inflamatório e de aumento de permeabilidade contribui para o desvio de líquido e de macromoléculas do compartimento intravascular para o interstício, ativando o sistema neuroendócrino para retenção de fluidos e, finalmente, predispondo a BH+ [72-75].

Alguns autores sugerem que o BH+, ao invés de biomarcador de IRA, possa predispor a IRA ou retardar sua recuperação, devido a edema intersticial renal e compressão de túbulos [14-16,25,28-30,43,54]. Bouchard et al [43], analisando os pacientes com IRA do estudo PICARD, observaram que aqueles com sobrecarga hídrica no momento em que a creatinina estava mais elevada tiveram menor chance de recuperação da função renal (35 versus 52%, respectivamente, $p=0,007$). Este último achado sugere que, após instalação da IRA, a administração de fluidos em excesso não exerce qualquer efeito protetor na recuperação renal. Entretanto, não é possível afirmar que a sobrecarga hídrica *per se* foi a causa do retardo da recuperação renal ou se os pacientes com sobrecarga hídrica já tinham IRA mais grave e por isso apresentaram recuperação mais tardia.

Outros acreditam que o BH+ causaria IRA indiretamente, por ter o potencial de levar a síndrome do compartimento abdominal, etiologia conhecida de IRA [52,53]. Chappell et al. [77] hipotetizaram que o BH+, através do aumento no níveis de peptídeo natriurético atrial, poderia reduzir a espessura do glicocálix, piorando disfunções orgânicas em geral, incluindo IRA.

O presente estudo não se propôs definir a relação de causalidade entre BH+ e IRA. Este é um estudo gerador de hipótese e se impõe a realização de ensaios clínicos adicionais para estabelecer se BH+ é marcador precoce de IRA ou se tem relação causal com o surgimento da mesma. Caso BH+ seja confirmado como biomarcador precoce de IRA, é válida a sua inclusão nos critérios de IRA, associado às variações de creatinina e da diurese, utilizadas atualmente.

5.2. Desfecho secundário: BH+ e mortalidade

Estudamos coorte de pacientes criticamente enfermos graves, cuja mortalidade geral foi de 37%, resultado concordante com outros estudos [9-12]. Os pacientes que evoluíram para óbito eram mais idosos e apresentavam mais frequentemente cardiopatias e múltiplas falências orgânicas agudas. Todas estas variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística, e ainda assim, a presença de BH+ se associou de forma independente a maior chance de óbito, seja como variável contínua, em quartis e utilizando ponto de corte de BH abaixo de zero, de zero até +1500 ml/dia e acima de +1500 ml/dia.

Os grupos de BH associados a maior mortalidade são concordantes (quarto quartil = BH > +1652 ml/dia e BH > +1500 ml/dia) e tem relevância clínica. Ou seja,

um BH acima de +1500 ml/dia em um paciente normovolêmico deve motivar estratégia mais restritiva de infusão de volume. Outros autores encontraram pontos de corte de BH semelhantes aos nossos, associados a maior mortalidade [46,47]. Os primeiros estudos que avaliaram BH + e mortalidade foram realizados em população pediátrica. Nestes trabalhos, o BH+ era avaliado como percentual de sobrecarga hídrica, calculado através da seguinte fórmula: fluido total infundido (em litros) – fluido total eliminado (em litros) / peso corporal em kg x 100. Sobrecargas hídricas acima de 15% foram associadas a maior mortalidade em crianças criticamente enfermas [31-33]. Resultados similares são encontrados em estudos com adultos internados em UTI [43,44]. O peso corporal à admissão não foi avaliado na nossa população de pacientes, em virtude de limitações inerentes a UTI onde foi realizado o trabalho, motivo pelo qual não estudamos a sobrecarga hídrica na nossa amostra.

O comportamento do BH ao longo dos dias que precediam o desfecho óbito ou alta da UTI foi semelhante ao ocorrido com o desfecho IRA. A associação entre o BH + e a mortalidade se acentuou nos dois últimos dias antes da alta ou óbito, tanto ao se estudar o BH em quartis como ao estudá-lo em pontos de corte (abaixo de zero, de zero a + 1500 ml/dia e acima de +1500 ml/dia). Se o BH+ contribuiu para o desfecho óbito ou se o agravamento clínico do paciente motivou infusão de volume e favoreceu o óbito, não é possível se determinar com desenho de estudo observacional.

A associação entre BH+ e maior mortalidade em pacientes internados em UTI encontrada neste estudo está de acordo com resultados prévios, que avaliaram tanto pacientes criticamente enfermos em geral [37], quanto populações específicas, como pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto [35], cirurgia abdominal [38],

cirurgia cardiovascular [40,41], pacientes sépticos [45], portadores de IRA [43, 44, 46] e população pediátrica [31-34].

A associação entre BH+ e mortalidade é sujeita a influência de fatores de confusão pela indicação da administração de fluidos. Os pacientes mais graves necessitam de maior número de expansões volêmicas, de maior dose de drogas vasoativas, antibióticos, sedativos, nutrição parenteral, dentre outros suportes terapêuticos. Ou seja, as mesmas condições patológicas que predispõem a BH+ na UTI, também são fatores de risco para mortalidade. À nível molecular, a disfunção endotelial mediada por alterações no sistema angiopoietina 2/Tie2 e desnudamento no glicocálix endotelial, ambos contribuindo para o desvio de fluido do intravascular para o interstício e para BH+, também são marcadores de gravidade e mortalidade [72-75]. Ainda que sejam feitos ajustes estatísticos para severidade de doença, não podem ser excluídas variáveis de confusão residuais e de efeito latente não medidas, que motivariam infusão de fluidos e interfeririam na mortalidade, em paralelo.

Por todos estes motivos, apenas ensaios clínicos randomizados e controlados seriam capazes de estabelecer a relação de causalidade entre BH+ e mortalidade. Existem poucos ensaios clínicos randomizados que estudaram a associação entre infusão de fluidos (e não necessariamente BH+) e mortalidade [34-38, 41.]

Wiedemann et al. [35], no estudo *Fluid and Catheter Treatment Trial (FACT)*, randomizaram mil pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) para duas estratégias de manejo de líquidos, uma conservadora e a outra liberal. A estratégia conservadora de infusão de líquidos reduziu o tempo de ventilação mecânica, sem piora da função renal, entretanto, a mortalidade foi semelhante nos dois grupos.

Grams et al [48] realizaram análise *post-hoc* do estudo FACT, com objetivo de avaliar a associação entre o BH, uso de diuréticos e mortalidade de pacientes com SARA, que desenvolveram IRA pelos critérios AKIN. A chance de óbito em 60 dias foi maior em pacientes com IRA que apresentavam BH + (OR 1,6 para cada litro/dia de fluido acumulado, IC 95% 1,32 a 1,96; $p < 0,0001$), pelo modelo de regressão logística ajustado para variáveis de confusão. Doses maiores de furosemida tiveram efeito protetor na mortalidade (OR 0,48 por cada 100mg/dia de furosemida, IC95% 0,28 a 0,81; $p = 0,007$), mas a significância estatística foi perdida após ajuste para o BH, sugerindo que o efeito protetor possa ter sido devido ao BH menos positivo dos pacientes que usaram diurético.

O maior ensaio clínico randomizado, controlado, desenhado com o objetivo de avaliar o impacto de estratégias de ressuscitação volêmica na mortalidade foi desenvolvido em seis centros clínicos da África [34]. Os autores estudaram mais de três mil crianças (< 12 anos de idade) sépticas com sinais de hipoperfusão periférica, que foram randomizadas para ressuscitação com *bolus* de salina (20 ml/kg IV em 1h), *bolus* de albumina (20 ml/kg IV em 1h) ou nenhum *bolus* (controle). A mortalidade de 48h foi mais elevada nos grupos que receberam *bolus* intravenosos de salina 0,9% ou albumina, comparados ao grupo que não recebeu *bolus* (11% ambos os grupos *bolus* versus 7%; RR 1,45; $p = 0,003$). Infelizmente não foram mostrados dados de BH de cada grupo. Além disso, o estudo foi conduzido em população pediátrica e em centros de saúde sem suporte avançado de vida, tornando difícil a generalização destes resultados para pacientes adultos internados em UTI.

Assim, a complexa associação entre BH+ e mortalidade não está claramente elucidada. O BH + é marcador de gravidade cardio/renal/microvascular ou é fator independente para maior mortalidade nos pacientes graves (figura 1)?

6. Conclusões

Este estudo observacional prospectivo, com controle pareado, mostrou associação independente entre BH + (como variável contínua, em quartis ou utilizando-se um ponto de corte de BH acima de +1500 ml/dia) e evolução subsequente para IRA e para óbito. O corpo de evidências disponíveis até o momento, relacionando BH+, IRA e mortalidade, respalda a realização de estudos adicionais para testar se o BH+ pode ser biomarcador precoce de disfunção renal aguda, refletindo a incapacidade de eliminar a sobrecarga hidrosalina e se deverá ser incluído como critério de definição de IRA, juntamente com a creatinina e a diurese.

7. Referências bibliográficas

- 1- Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. World Kidney Day Steering Committee 2013. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int.* 2013; 83:372-6.
- 2- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1563-70.
- 3- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes on acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J of Am Soc Nephrol.* 2006; 1:43-51.
- 4- Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012; 81: 819-25.
- 5- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 37-42.
- 6- Fang Y, Ding X, Zhong Y, Zou J, Teng J, Tang Y, Lin J, Lin P. Acute Kidney Injury in a Chinese Hospitalized Population. *Blood Purif.* 2010; 30:120-6.
- 7- Joyce VR, Smith MW, Johansen KL, Unruh ML, Siroka AM, O'Connor TZ, Palevsky PM: Veteran Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network. Health-related quality of life as a predictor of mortality among survivors of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:1063-70.

- 8- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81:442-8.
- 9- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81: 477-85.
- 10- White LE, Hassoun HT, Bihorac A, Moore LJ, Sailors RM, McKinley BA, Valdivia A, Moore FA. Acute kidney injury is surprisingly common and a powerful predictor of mortality in surgical sepsis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75: 432-8.
- 11- La France JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 345-52.
- 12- Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen B, Jespersen B, Sorensen HT. One-year mortality among danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care.* 2012; 16: R124.
- 13- 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? *Crit Care.* 2006; 10: R68.
- 14- Schrier R. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:733-9.
- 15- Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management, for prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 37-47.
- 16- Yohanne S, Chawla LS. Evolving practices in the management of acute kidney injury in the ICU (Intensive Care Unit). *Clin Nephrol.* 2009; 71:602-7.

- 17- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368-77.
- 18- Venkataraman R, Kellum JA. Sepsis: Update in the Management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 6-13.
- 19- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41: 580-637.
- 20- The ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized Trial of Protocol-Based Care for Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1683-93.
- 21- 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: 551-7.
- 22- de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FA, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1065-75.

- 23- Tokarik M, Sjöberg F, Balik M, Pafcuga I, Broz L. Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial-Optimization of Volume Resuscitation of Extensively Burned Patients through Noninvasive Continuous Real-Time Hemodynamic Monitoring LiDCO. *J Burn Care Res.* 2013; 34: 537-42.
- 24- Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury – a systematic review. *Crit Care.* 2012;16:230. Available online <http://ccforum.com/content/16/4/230>.
- 25- Godin M, Bouchard J, Mehta R. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123: 238-45.
- 26- Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2010; 14: R82.
- 27- Yerram P, Karuparthi PR, Misra M. Fluid overload and acute kidney injury. *Hemodial Int.* 2010; 14:348-54.
- 28- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 107-15.
- 29- Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2008; 12:169. Available online <http://ccforum.com/content/12/4/169>.

- 30- Bouchard J, Mehta R. Fluid accumulation and acute kidney injury: consequence or cause. *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15: 509-13.
- 31- Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*. 2001; 107:1309-12.
- 32- Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, Bunchman TE, Baker C, Mottes T, McAfee N, Barnett J, Morrison G, Rogers K, Fortenberry JD. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2005; 67:653-8.
- 33- Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critical ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004; 32:1771-6.
- 34- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2483-93.
- 35- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. - National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2564-75.

- 36- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1681-7.
- 37- Mitchell J, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:990-8.
- 38- Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F; Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens – a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003; 238: 641-8.
- 39- Vidal MG, Ruiz Weissner J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, Canales H, Reina R, Estenssoro E. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36: 1823-31.
- 40- Adesanya A, Rosero E, Timaran C, Clagett P, Johnston WE. Intraoperative fluid restriction predicts improved outcomes in major vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg*. 2008; 42: 531-6.
- 41- Mcardle GT, Mcauley DF, Mckinley A, Blair P, Horper M, Harkin DW. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus

- standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg.* 2009; 250: 28-34.
- 42- Ariati S, Storti E, Pradella V, Bucci A, Pulici, M. Decreased fluid volume to reduce organ damage: A new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Resuscitation.* 2007; 72: 371-8.
- 43- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 422-7.
- 44- Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettilä V; FINNAKI study group. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAK study. *Crit Care.* 2012; 16: R197. Available online <http://ccforum.com/content/16/5/R197>.
- 45- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344-53.
- 46- Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008; 12: R74. Available online <http://ccforum.com/content/12/3/R74>

- 47- de Almeida JP, Palomba H, Galas FR, Fukushima JT, Duarte FA, Nagaoka D, Torres V, Yu L, Vincent JL, Auler JO Jr, Hajjar LA. Positive fluid balance is associated with reduced survival in critically ill patients with cancer. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56: 712-7.
- 48- Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, for The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 966-73.
- 49- Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, Gehr TW, Sica DA. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*. 1999; 47:1000-3.
- 50- Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, Gensini GF. Cardiorenal Syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol*. 2011; Volume 2011, Article ID 634903, 7 pages. Open access article distributed under the Creative Commons Attribution License.
- 51- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions. Insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1268-74.
- 52- Dalfino L, Siculo A, Paparella D, Mongelli M, Rubino G, Brienza N. Intra-abdominal hypertension in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17: 644-52.
- 53- Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on intra-

- abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 951-62.
- 54- Prowle J, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2013; 19: 308-14.
- 55- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2: S1-S138. Available online <http://www.kidney-international.org>.
- 56- Severs D, Hoorn EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; Jan 23. [Epub ahead of print]
- 57- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 341: 403-9.
- 58- Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation.* 2012; 83: 767-73.
- 59- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2l infusion of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012; 256:18-24.
- 60- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012; 308:1566-72.

- 61- Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1585-91.
- 62- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM.. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1749-55.
- 63- Eyler RF, Mueller BA. Antibiotics dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7: 226-35.
- 64- 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. *Crit Care.* 2004; 8: R204–12.
- 65- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11: R31. Available online <http://ccforum.com/content/11/2/R31>
- 66- Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008; 36: 1129-37.
- 67- Ávila MON, Zanetta DM, Abdulkader R, Yu L, Burdmann EA. Urine volume in acute kidney injury: how much is enough? *Renal Failure*; 2009; 31: 1-7.

- 68- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73, 538–46.
- 69- Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M and The NIH NHLBI ARDS Network. Acute Kidney Injury in patients with Acute Lung Injury: Impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2665-71.
- 70- Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Kaplan RM, Chertow GM. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med.* 2002; 113:456-61.
- 71- Bichet DG. Urine Output in Diabetes Insipidus. In: Sterns RH, Forman JP editors. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com>. Literature review current through: Jul 2014. This topic last updated: Apr 08, 2014.
- 72- Van Meurs M, Kumpers P, Ligtenberg J JM, Meertens J HJM, Molema G, Zijlstra, JG. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? *Crit Care.* 2009; 13: 207. Available online <http://ccforum.com/content/13/2/207>.
- 73- van der Heijden M, Pickkers P, van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW, Bouw MP, van der Hoeven JG, Groeneveld AB. Circulating angiopoietin-2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1567-74.
- 74- De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1:27. Available online <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/27>.

- 75- Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation - and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286:H1672-80.
- 76- Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann of Intensive Care*. 2011; 1:13. Available online <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/13>.
- 77- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008; 109: 723-40.
- 78- Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, Arif AA, Ejaz AA. Fluid balance as an early indicator of acute kidney injury in CV surgery. (2012) *Clin Nephrol* 77: 438-44.
- 79- Kambhampati G, Ross EA, Alsabbagh MM *et al*. Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 730-8.
- 80- Hassinger AB, Wald E, Goodman D. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15: 131-8.
- 81- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818-29.
- 82- Levy M, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vicent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1250-6.

- 83-Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Fifth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

8. Anexos 1

Quadro 1 - Potenciais efeitos deletérios do balanço hídrico positivo

LOCAL DO EDEMA	CONSEQUÊNCIAS
CÉREBRO	Alterações cognitivas, delirium.
MIOCÁRDIO	Alteração de contratilidade, disfunção diastólica, distúrbios de condução.
PULMÕES	Alterações de trocas gasosas, redução de complacência, aumento do trabalho respiratório.
FÍGADO	Função sintética comprometida e colestase.
RINS	Redução do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, retenção hidrossalina.
INTESTINOS	Má-absorção e íleo, culminando com síndrome de compartimento abdominal.
TECÍDOS PERIFÉRICOS	Drenagem linfática comprometida, alterações da microcirculação, má cicatrização de feridas, infecção de parede e úlceras de pressão.

Figura 1- Possíveis associações entre injúria renal aguda (IRA), balanço hídrico positivo (BH+) e mortalidade.

O BH+ pode estar associado a maior mortalidade por diversas vias fisiopatológicas (setas azuis): por causar edema visceral e periférico, dificultando o funcionamento orgânico; por diluição de antibióticos hidrofílicos, reduzindo a eficácia dos mesmos, ou até por hemodiluição da creatinina sérica, retardando o diagnóstico de injúria renal aguda (IRA). Entretanto, o BH+ é mais frequentemente encontrado em pacientes de maior gravidade clínica (seta laranja) e em pacientes com IRA (seta vermelha), ambas as situações já independentemente associadas a maior mortalidade.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo

UTI = unidade de terapia intensiva; IRA= injúria renal aguda; DRC= doença renal crônica

Figura 3 – Balanço hídrico médio dos nove dias até o desenvolvimento de injúria renal aguda nos casos e dos dias correspondentes no grupo controle.

Figura 4 – Modelos de balanço hídrico avaliados pela regressão logística e odds ratio (OR) para injúria renal aguda

Figura 5 – Balanço hídrico médio ao longo da internação na unidade de terapia intensiva em sobreviventes e não sobreviventes

Tabela 1 - Características clínicas de toda população avaliada, do grupo com injúria renal aguda (casos), de todo grupo sem injúria renal aguda e dos 92 pacientes sem injúria renal aguda pareados (controles)

	TOTAL GERAL n=233	IRA n=92	Não-IRA		<i>p</i> ^a
			TOTAL n=141	Pareados n=92	
Dados demográficos					
Idade (anos)	60 ± 20	64 ± 19	57 ± 20	58 ± 20	0,039
Homens (%)	50	51	50	50	1,000
Comorbidades (%)					
DM	15	19	13	12	0,305
Hipertensão	38	46	33	30	0,048
Neoplasia	25	20	29	30	0,125
Cardiopatía	20	38	7	8	<0,001
Disfunções orgânicas					
APACHE II (admissão)	20 ± 8	22 ± 8	19 ± 8	20 ± 8	0,110
Sepse (%)	87	95	82	82	0,005
VM (%)	78	95	67	73	<0,001
DVA (%)	53	70	42	47	0,003
Coagulopatia (%)	10	20	4	7	0,015
Disfunção hepática (%)	12	21	6	8	0,019
IRA (%)	40	100	-	-	-
Estágios da IRA (%)					
KDIGO 1		60			
KDIGO 2		18			
KDIGO 3		22			
Dados renais					
BH até IRA (ml/24h)		+1583 ± 318		+554 ± 687 ^b	<0,001
Diurese (ml/24h)	2336 ± 1204	1886 ± 1099	2620 ± 1148	2664 ± 1214	<0,001
Cr referência (mg/dl)	0,7 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	<0,001
Óbito (%)	37	59	22	24	<0,001

Idade, creatinina sérica (Cr) de referência, APACHE II, balance hídrico (BH) e diurese são mostrados como médias ± desvio-padrão; DM = diabetes mellitus; VM = ventilação mecânica; DVA = drogas vasoativas; IRA = injúria renal aguda; BH até IRA= BH até desenvolvimento de IRA; ^a *p* se refere à comparação entre IRA e não IRA pareados; ^b média de BH correspondente ao número de dias necessários para desenvolvimento de IRA nos casos.

Tabela 2. Características clínicas de todos os pacientes sem injúria renal aguda, dos 92 pacientes sem injúria renal aguda pareados (controles) e dos 49 pacientes sem injúria renal aguda não sorteados

	Não-IRA TOTAL	Não-IRA n = 141		<i>p</i>
	n=141	Pareado	Não-sorteado	
		n=92	n=49	
Dados demográficos				
Idade (anos)	57 ± 20	58 ± 20	55 ± 20	0,300
Homens (%)	50	50	49	0,908
Comorbidades (%)				
DM	13	12	14	0,693
Hipertensão	33	30	39	0,317
Neoplasia	29	30	27	0,627
Cardiopatia	7	8	8	0,907
Disfunção orgânica				
APACHE II (à admissão)	19 ± 8	20 ± 8	18 ± 9	0,239
Sepse (%)	82	82	84	0,750
VM (%)	67	73	57	0,059
DVA (%)	42	47	33	0,106
Coagulopatia (%)	4	7	0	0,092
Disfunção hepática (%)	6	8	2	0,262
Dados renais				
BH médio (ml/24 h) ^b	+600 ± 756	+554 ± 687	+686 ± 873	0,324
Débito urinário (ml/24 h) ^c	2620 ± 1148	2664 ± 1214	2538 ± 1018	0,538
SCr referência (mg/dl)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,893
Óbito (%)	22	24	18	0,449

Idade, creatinina sérica (SCr) de referência, APACHE II, balance hídrico (BH) e débito urinário são mostrados como média ± desvio padrão; DM = diabetes mellitus; VM = ventilação mecânica; DVA = drogas vasoativas; BH = balanço hídrico; ^a *p* se refere a comparação entre os 92 pacientes não-IRA pareados e os 49 pacientes não-IRA não sorteados; ^b BH = BH médio durante internação na UTI; ^c débito urinário durante internação na UTI.

Tabela 3 - Balanço hídrico (valores absolutos e percentuais) no grupo de pacientes com injúria renal aguda (casos) e no grupo sem injúria renal aguda pareado (controles)

	IRA (n=92)	Não-IRA pareados (n=92)	<i>p</i>
BH médio até IRA (ml/dia) ^a	1583 ± 1318	846 ± 1035	<i><0,001</i>
<u>Quartil de BH (%) ^b</u>			
Primeiro	16	34	<i>0,001</i>
Segundo	21	29	
Terceiro	27	23	
Quarto	36	14	
TOTAL	100	100	
<u>Quartil de BH 48h (%) ^c</u>			
Primeiro	14	35	<i>0,001</i>
Segundo	21	30	
Terceiro	28	21	
Quarto	37	14	
TOTAL	100	100	
BH médio < 0 ml/dia (%)	7	15	<i>< 0,001</i>
0 ≤ BH médio ≤ 1500 ml/dia (%)	39	66	
BH > + 1500 ml/dia (%) ^d	54	19	

^a BH médio até IRA (ml/dia) = BH médio até desenvolvimento IRA nos casos e BH médio dos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados.

^b Quartil de BH (ml/dia) = média de BH organizada em quartis até desenvolvimento de IRA nos casos e nos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados.

^c Quartil de BH 48h (ml/dia) = 48 h antes do desenvolvimento de IRA nos casos e nos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados.

^d BH médio > + 1500 ml = BH médio até IRA nos casos e nos dias correspondentes nos controles sem IRA pareados.

Tabela 4 - Mudanças do balanço hídrico ao longo do tempo até desenvolvimento da injúria renal aguda.

	Parâmetros do modelo ^a	EP	<i>p</i> ^b
Intercepto	1496	474	0.0019
6 a 4 dias ^c	-935	260	0.0005
3 a 1 dia ^c	-671	238	0.0056
IRA	-272	320	0.3983
IRA x 6 a 4 dias ^d	855	368	0.0217
IRA x 3 a 1 dia ^d	1061	334	0.0019

EP = erro padrão; IRA= injúria renal aguda; ^a ml/dia; ^b modelo de efeito fixo linear, ajustado para gênero, idade, APACHE II, presença de sepse, cardiopatia, disfunção hepática, necessidade de ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas; ^c dias de referência 7 a 9; ^d interação entre o período de tempo e a presença de IRA

Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes sobreviventes e dos pacientes que evoluíram para óbito

	Sobreviventes n=147	Não-sobreviventes n=86	<i>p</i>
Dados demográficos			
Idade (anos)	57 ± 20	65 ± 19	0,003
Homens (%)	50	50	0,96
Comorbidades (%)			
DM	14	17	0,429
Hipertensão	37	41	0,548
Neoplasia	27	23	0,125
Cardiopatía	13	31	0,001
Disfunções orgânicas			
APACHE II (à admissão)	19 ± 8	23 ± 8	0,001
Sepse (%)	82	95	0,004
VM (%)	69	94	<0,001
DVA (%)	41	73	<0,001
Coagulopatia (%)	5	19	0,001
Disfunção hepática (%)	5	23	<0,001
IRA (%)	25	64	<0,001
Dados renais			
BH médio (ml/24h)	+584±709	+1248 ± 912	<0,001
Diurese média (ml/24h)	2545 ± 1100	1981 ± 1293	<0,001
SCr referência (mg/dl)	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,5	<0,001

Idade, creatinina sérica (SCr) de referência, APACHE II, balance hídrico (BH) e diurese são mostrados como médias ± desvio-padrão; DM = diabetes mellitus; VM = ventilação mecânica; DVA = drogas vasoativas; IRA = injúria renal aguda; BH médio = média do BH durante toda internação na UTI; Diurese média = média da diurese durante toda internação na UTI

Tabela 6 - Modelos de balanço hídrico avaliados pela regressão logística e odds ratio (OR) para mortalidade

	OR	IC 95%	<i>p</i>
<u>BH médio</u> ^a	0,07	1,02-1,12	0,007
<u>Quartil de BH médio</u> ^b			
Segundo x Primeiro	0,4	0,14-1,23	0,113
Terceiro x Primeiro	0,9	0,34-2,34	0,816
Quarto x Primeiro	2,8	1,04-7,66	0,043
<u>Quartil de BH 48h</u> ^c			
Segundo x Primeiro	0,6	0,21-1,60	0,293
Terceiro x Primeiro	0,9	0,36-2,34	0,863
Quarto x Primeiro	4,7	1,82-12,07	0,001
BH médio < 0 ml/dia (%)	1,75	0,64-4,81	0,279
0 ≤ BH médio ≤ 1500 ml/dia (%)	1		
BH > + 1500 ml/dia (%) ^d	3,8	1,55-9,16	0,003

^a BH médio = BH médio, em ml/dia, durante toda a internação na UTI.

^b Quartil de BH = quartil de BH médio, em ml/dia, durante toda a internação na UTI.

^c Quartil de BH 48h = quartil de BH, em ml/dia, nos 2 dias que antecederam a alta da UTI ou óbito.

^d BH > + 1500 ml/dia = BH médio acima de + 1500 ml/dia durante toda a internação na UTI versus grupo de referência 0 ≤ BH médio ≤ 1500 ml/dia.

FICHA DE COLETA DE DADOS

Peso da Admissão

[illegible]

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **07.03.12** tomou ciência do Projeto nº **049/12** intitulado **“IMPACTO DA SOBRECARGA HÍDRICA NA INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA E NA MORTALIDADE DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA”**, vinculado à pós-graduação do Departamento de Clínica Médica, que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael Monte Tabor – Salvador/Ba, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann

Pesquisador(a) Executante : Maria Olinda Nogueira Ávila

CEP-FMUSP, 07 de março de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

COMUNICAÇÃO INTERNA		Data:	23/08/11
			Nº:	42/11
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dra. Maria Olinda Ávila	
Ref.	Projeto de Pesquisa Nº 37/11		Pesquisadora Responsável	

Ref.: Aprovação, Ad Referendum, das pendências do Projeto de pesquisa nº 37/11, intitulado "Impacto da Sobrecarga Hídrica na Incidência de Lesão Renal Aguda e na Mortalidade de Pacientes em Unidade de Terapia Intensiva".

Prezada pesquisadora:

Cumpre-nos cientificá-la que as respostas às pendências para o estudo supracitado, que tem V.Sª como pesquisadora responsável, foram apreciadas e, após verificação da resolução das mesmas, o estudo foi considerado **aprovado Ad Referendum**, nesta data.

Reiteramos a necessidade de serem encaminhados ao CEP os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação do estudo. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível.

Estamos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários, através dos telefones: (71) 3281-6484 e 3281-6259.

Atenciosamente,

Dra. Regina Oliveira
Coordenadora do CEP / HSR