Raphael Augusto Gomes de Oliveira

**Influência das alterações bioquímicas urinárias e séricas sobre o índice
de resistividade renal em pacientes críticos e evolução durante injúria
renal aguda**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientador: Dr. Leandro Utino Taniguchi

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Raphael Augusto Gomes de

Influência das alterações bioquímicas urinárias e séricas sobre o índice de resistividade renal em pacientes críticos e evolução durante injúria renal aguda / Raphael Augusto Gomes de Oliveira -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Leandro Utino Taniguchi.

Descritores: 1.Insuficiência renal 2.Circulação renal 3.Unidades de terapia intensiva 4.Cloro 5.Cuidados críticos 6.Ultrassonografia

USP/FM/DBD-289/17

Dedicatória

Agradeço a minha mãe Maria Dolores, pelo apoio irrestrito nessa caminhada intensa de construção de conhecimento, amparada com amor e carinho.

As minhas irmãs Danielle e Andrea, pelo companheirismo e amizade incondicional.

Ao meu pai José (*in memoriam*), pelos ensinamentos mais simples, mas também os mais robustos.

A minha esposa Anna, fascinante em sua pluralidade, e singular em sua importância.

Obrigado a todos.

Agradecimentos

Aos amigos Marcelo Park, Pedro Mendes e Leandro Taniguchi, pela oportunidade de desconstrução de vieses naturalísticos e desenvolvimento de virtudes heurísticas.

Meus sinceros agradecimentos.

Esta tese foi elaborada e 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 figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
1.1 Índice de resistividade renal ao Doppler (IR renal)	3
1.1.1 Determinantes sistêmicos do IR renal	5
1.1.2 Determinantes renais do IR renal	6
1.2 IR renal e injúria renal aguda	8
1.3 Racional fisiológico para influência do cloreto sérico no IR renal	10
2. Objetivos	12
2.1 Primário	12
2.2 Secundários	12
3. Métodos	13
3.1 Comitê de ética	13
3.2 Critérios de seleção	13
3.2.1 Critérios de inclusão	13
3.2.2 Critérios de exclusão	14
3.3 Protocolo do estudo	14
3.4 Fração de excreção urinária de sódio e ureia	18
3.5 Diagnóstico de Injúria renal aguda (IRA) e reversibilidade da IRA	19
3.6 Análises e técnicas laboratoriais para mensurações das variáveis laboratoriais plasmáticas e urinárias	20
3.7 Cálculo da amostra	20
3.8 Análise estatística	21
4. Resultados	23
5. Discussão	40
5.1 Limitações	50
6. Conclusão	51
7. Sugestão para trabalhos futuros	52
Referências	53
APÊNDICE A. Metodologia para análise e mensuração das variáveis laboratoriais e valores de referência	63

Lista de figuras

Figura 1. Imagem de ultrassom evidenciando espectro de onda obtido através de doppler pulsátil de artéria lobar (rim direito).....	16
Figura 2. Fluxograma dos pacientes elegíveis e incluídos no estudo	23
Figura 3. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo conforme evolução da IRA	27
Figura 4. Histograma representando a distribuição dos valores de IR renal.....	30
Figura 5. Dados referentes aos valores individuais de IR renal conforme categoria da IRA em função do período de observação	30
Figura 6. Dados referentes aos valores médios de IR renal conforme categoria da IRA em função do período de observação.....	31
Figura 7. Curva ROC demonstrando acurácia do IR renal em predizer IRA persistente em pacientes com IRA na admissão na UTI	32
Figura 8. Matriz de <i>scatter plot</i> com associação entre as variáveis presentes no modelo final para análise do IR renal conforme categoria da IRA	38
Figura 9. <i>Scatter plot</i> entre IR renal e pressão de pulso conforme presença de choque circulatório em pacientes com IRA.....	39

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos pacientes à admissão na UTI conforme categoria da IRA	24
Tabela 2. Fatores de risco para desenvolvimento de IRA presentes na admissão na UTI	26
Tabela 3. Variáveis fisiológicas conforme categoria da IRA.....	28
Tabela 4. Dados referentes à função renal conforme categoria da IRA.....	29
Tabela 5. Valores de IR renal conforme categoria da IRA	31
Tabela 6. Eletrólitos séricos conforme categoria de IRA.....	33
Tabela 7. Variáveis físico-químicas para abordagem dos distúrbios ácidos-bases conforme categoria de IRA	34
Tabela 8. Eletrólitos e índices urinários conforme categoria de IRA	35
Tabela 9. Modelo linear misto para análise das variáveis que influenciam o IR renal	36

Lista de abreviaturas

Ca ²⁺	Cálcio iônico
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Cl ⁻	Cloreto
CO ₂	Dióxido de carbono
FeNa	Fração de excreção urinária de sódio
FeU	Fração de excreção de uréia
IR	Índice de resistividade
IRA	Injúria renal aguda
K ⁺	Potássio
KDIGO	Kidney Disease International Global Outcomes
MDRD	Modification on Diet in Renal Disease
Mg ²⁺	Magnésio
mmHg	Milímetros de mercúrio
Na ⁺	Sódio
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score 3
SBE	Standard base excess
SIDa	Apparent Strong ion difference
SIDe	Effective Strong ion difference
SIDu	Urinary Strong ion difference
SIG	Stron ion gap
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SVD	Sonda vesical de demora
TSR	Terapia de substituição renal
UTI	Unidade de terapia intensiva
Vmax	Velocidade de fluxo ao Doppler pulsátil máxima
Vmin	Velocidade de fluxo ao Doppler pulsátil mínima

Resumo

Oliveira RAG. *Influência das alterações bioquímicas urinárias e séricas sobre o índice de resistividade renal em pacientes críticos e evolução durante injúria renal aguda* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivos: Nesta tese, a influência de fatores laboratoriais, sistêmicos e renais sobre o índice de resistividade renal ao Doppler (IR renal) em pacientes críticos foi avaliada. Da mesma forma, a acurácia do IR renal na predição da ocorrência e da reversibilidade da injúria renal aguda em pacientes críticos também foi analisada. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional realizado entre Novembro de 2013 e Outubro de 2014, numa unidade de terapia intensiva (UTI) de 14 leitos. Dados clínicos, IR renal, exames laboratoriais de sangue e de urina foram coletados. Injúria renal aguda foi avaliada quanto a sua reversibilidade, e categorizada em transitória (normalização da função renal em 3 dias) e persistente (ausência de normalização da função renal em 3 dias ou necessidade de terapia de substituição renal). Um modelo linear misto foi realizado para avaliar a influência das variáveis de interesse no IR renal, a saber: presença de sepse, *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), idade, cloreto sérico, uso de drogas vasoativas, pressão de pulso, frequência cardíaca, lactato, presença de injúria renal aguda de acordo com sua reversibilidade (transitória ou persistente). **Resultados:** 83 pacientes foram incluídos. 65% eram do sexo masculino e 51% apresentavam diagnósticos clínicos como causa de internação hospitalar. SAPS 3 foi de 47 ± 16 . Não

foram observadas diferenças significantes em relação a idade, gênero, necessidade de vasopressor e de ventilação mecânica entre as diferentes categorias de IRA à admissão na UTI. 53 pacientes já apresentavam critérios de IRA na admissão na UTI. A presença de choque circulatório foi o fator de risco para desenvolvimento de IRA mais prevalente (41%). Os valores de pressão de pulso, lactato e cloreto séricos não foram diferentes entre as categorias de IRA durante o período de observação. Os valores de IR renal foram estatisticamente superiores nos pacientes com IRA persistente ($0,70 \pm 0,08$), quando comparados aos pacientes com IRA transitória ($0,64 \pm 0,07$) ou sem IRA ($0,64 \pm 0,06$; $p < 0,01$). O IR renal também revelou uma boa acurácia em prever IRA persistente nos pacientes com diagnóstico de IRA na admissão na UTI (AUC= 0,78; IC 95% 0,65-0,91). As variáveis identificadas no modelo linear misto associadas a variações de IR renal foram idade, pressão de pulso, lactato sérico e categoria de IRA (IRA persistente) ($p < 0,05$).

Conclusão: O IR renal apresentou uma boa acurácia em prever a reversibilidade da IRA em pacientes críticos. Contudo, uma série de fatores sistêmicos e renais (idade, pressão de pulso, lactato sérico e a categoria da IRA) podem influenciar seus resultados.

Descritores: insuficiência renal; circulação renal; unidades de terapia intensiva; cloro; cuidados críticos; ultrassonografia.

Abstract

Oliveira RAG. *Influence of urinary and biochemical variations on renal Doppler resistive index in critically ill patients and its evaluation during acute kidney injury* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: In the present thesis, the influence of systemic, biochemical and renal factors on renal Doppler resistive index (RI) was evaluated. The accuracy of RI to predict acute kidney injury (AKI) and its reversibility was also appraised.

Methods: Prospective observational study performed at medical-surgical ICU from November 2013 to October 2014. Information regarding clinical data, doppler RI, blood and urinary laboratory data was obtained during the observation period. AKI's reversibility was categorized into transient (normalization of renal function within 3 days of AKI onset) and persistent (non-resolution of AKI within 3 days of onset or need for renal replacement therapy). Linear mixed model was performed to evaluate the factors that could influence RI analysis. The variables evaluated on model were presence of sepsis, Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), age, serum chloride, vasoactive drugs requirement, pulse pressure, heart rate, serum lactate and AKI categories (transient or persistent). *Results:* Eighty-three consecutive patients were included. 65% were male and 51% were admitted due to medical reasons. SAPS 3 were 47 ± 16 . No differences were observed in age, gender, mechanical ventilation requirement and vasopressor therapy requirement between AKI groups at ICU admission. 53 patients had already AKI at ICU

admission. Circulatory shock was the most common factor associated with AKI (41%). Serum lactate, pulse pressure and serum chloride was not different between groups during observation period. Doppler RI was statistically different between no-AKI (0.64 ± 0.06), transient AKI (0.64 ± 0.07) and persistent AKI patients (0.70 ± 0.08 , $p < 0.01$). RI also showed a good accuracy to predict persistent AKI on patients with AKI at ICU admission (AUC= 0.78, 95% CI 0.65-0.91). Variables associated with RI variations were pulse pressure, lactate, age, and AKI category (persistent AKI) ($p < 0.05$). *Conclusions:* Although renal resistive index had showed good accuracy to predict AKI reversibility in critically ill patients, several factors (age, pulse pressure, lactate levels and AKI category) could influence its values.

Descriptors: renal Insufficiency; renal circulation; intensive care units; chlorine; critical care; ultrasonography

1. Introdução

A injúria renal aguda (IRA) é uma condição bastante frequente em unidades de terapia intensiva, com uma prevalência estimada em torno de 50% em pacientes críticos, com altas taxas de morbimortalidade (1). É uma síndrome clínica caracterizada por um amplo espectro de disfunção renal devido a um insulto focal ou sistêmico (2), levando à diminuição na capacidade de excreção renal e acúmulo de produtos decorrentes do metabolismo nitrogenado, como ureia e creatinina, além do acúmulo de ácidos fixos, fósforo e potássio (3).

Frente a sua relevante morbimortalidade, a melhoria nos cuidados dos pacientes com IRA tem focado no entendimento da fisiopatologia e de sua epidemiologia, com intuito de identificar os pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento, além de diagnosticá-la precocemente e estabelecer estratégias para prevenção e tratamento (2). Contudo, em detrimento da necessidade precoce de sua identificação, o diagnóstico habitualmente se baseia em marcadores funcionais, como a queda do débito urinário ou o aumento dos valores de creatinina sérica (4, 5). Entretanto, sabemos que ambos os critérios não são específicos e podem apresentar limitações importantes (4-6). A oligúria é considerada um marcador de disfunção renal pouco específico, e a creatinina sérica apenas se eleva quando ocorre uma queda expressiva da taxa de filtração glomerular (7-11), além de ser potencialmente subestimada com acúmulo de balanço hídrico em pacientes críticos (12).

Dessa forma, a utilização de outros marcadores diagnósticos tem surgido com intuito de identificar precocemente a IRA e ainda avaliar a possibilidade de prognosticá-la em relação a sua duração. Nesse contexto, tem-se observado a avaliação dos eletrólitos urinários para esse propósito, com estudos clínicos demonstrando um padrão específico na fase precoce da injúria renal aguda, como a diminuição na excreção urinária de sódio e cloreto (13). Adicionalmente, índices derivativos dos eletrólitos urinários, como a fração de excreção urinária de sódio e ureia, também tem sido utilizados como ferramentas potenciais para distinguir a injúria renal aguda entre estrutural e funcional, com potencial impacto na sua duração (14, 15). Conceitualmente, baixos valores de fração de excreção urinária de sódio e ureia poderiam inferir uma funcionalidade tubular preservada com mecanismos adaptativos a insultos hemodinâmicos, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com ávida retenção de sódio e água, e excreção de potássio no túbulo distal dos nefrôn timer (16). Contudo, a bioquímica urinária tem demonstrado acurácia diagnóstica e prognóstica na injúria renal aguda ainda limitada (17, 18).

Paralelamente às dificuldades diagnósticas encontradas a beira-leito, a real capacidade de distinguir e preizer a reversibilidade da IRA após o seu início (transitória ou persistente) torna-se clinicamente relevante para determinação das estratégias terapêuticas a serem adotadas no manejo desses pacientes, como manejo de fluidos e contraponto adicional para se considerar o início da terapia de substituição renal (5, 19). E não obstante a possibilidade de customização de tratamento argumentada por alguns autores, a definição da reversibilidade da IRA torna-se importante quanto à

possibilidade prognóstica de desfechos clínicos robustos. Um grande estudo epidemiológico evidenciou que, quando comparado aos pacientes sem IRA, o risco de mortalidade hospitalar aumentou em duas vezes nos pacientes com IRA transitória (menor que 3 dias de duração) e em 6 vezes nos pacientes com IRA persistente (maior que 3 dias de duração) (1). Embora existam dados conflitantes sobre o intervalo de tempo considerado para a reversão do quadro de IRA e sua devida estratificação em transitória ou persistente (4, 20), a maioria das evidências sobre o tema refere-se a um período que varia em torno de 48 a 72 horas após sua instalação (4, 17, 20-22).

Assim, haja vista o potencial terapêutico e prognóstico da identificação da reversibilidade da IRA, torna-se fundamental o desenvolvimento de ferramentas à beira leito para a sua predição. Nesse contexto, o índice de resistividade renal ao Doppler (IR renal) tem sido amplamente estudado para avaliar a reversibilidade da IRA em pacientes críticos.

1.1 Índice de resistividade renal ao Doppler (IR renal)

O IR Renal é um método rápido e não-invasivo que permite a avaliação da hemodinâmica renal através da análise de velocidades de fluxo das arteríolas renais obtidas pela ultrassonografia com Doppler pulsátil (velocidade de pico sistólico – velocidade de fluxo diastólico / velocidade de pico sistólico), expressando uma porcentagem de redução do fluxo sanguíneo no final da diástole nas artérias renais em relação ao fluxo sanguíneo sistólico máximo (23).

Nos últimos anos, o IR renal tem sido utilizado para avaliação diagnóstica e prognóstica de uma grande variedade de condições clínicas que

envolvem doenças renais, como avaliação da rejeição do enxerto renal pós transplante (24-26), avaliação de progressão da doença renal crônica (27), estenose da artéria renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (28, 29) e predição de IRA persistente em pacientes críticos (17, 30).

Historicamente, o IR renal foi relatado inicialmente por Gosling e Pourcelot em 1974, com o propósito inicial de avaliação semi-quantitativa da resistência vascular intra-renal (31, 32). Contudo, um grande corpo de evidências foi estruturado durante o estudo do método nas últimas décadas, identificando outros determinantes renais e extra-renais que também poderiam influenciar a análise do IR renal (4, 33-36). Assim, embora o IR renal seja considerado à beira-leito uma boa ferramenta para diagnóstico e acompanhamento de doenças renais agudas e crônicas que estejam associadas com alterações dinâmicas ou estruturais nos vasos intra-renais, entende-se atualmente que o IR renal seja produto de uma complexa interação entre fatores hemodinâmicos e propriedades vasculares sistêmicas e renais (23, 35, 37).

Dessa forma, para interpretação e aplicabilidade correta do IR renal, os fatores renais e extra-renais que podem levar a interferência de sua análise devem ser considerados. Dentre eles, destacam-se os determinantes renais (pressão intersticial renal, pressão venosa renal e vasoconstrição renal) e sistêmicos (pressão de pulso, impedância aórtica e frequência cardíaca) (35).

Essa interferência se dá pela influência direta desses fatores nas velocidades de pico sistólico e diastólico das arteríolas renais. Assim, a velocidade de pico sistólica é principalmente afetada pelos fatores sistêmicos, como pressão de pulso e a impedância aórtica. Já a velocidade de fluxo

diastólica sofre influência direta da frequência cardíaca e dos demais determinantes renais (23).

1.1.1 Determinantes sistêmicos do IR renal

Quanto aos determinantes sistêmicos do IR renal, a impedância aórtica e a complacência arterial de grandes vasos são os principais determinantes do componente pulsátil da pressão arterial, inferido pela pressão de pulso (diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica). A capacidade elástica da aorta para acomodação do volume sistólico ejetado durante a sístole leva ao amortecimento da pulsatilidade do fluxo, diminuindo a pressão de transmissão à vazante para todo o sistema arterial, incluindo o sistema vascular arterial renal (33). Dessa forma, quanto maior a complacência arterial dos grandes vasos e aorta (menor impedância vascular), maior será o amortecimento do componente pulsátil e observaremos, por conseguinte, menores valores de pressão de pulso. Para uma dada resistência vascular renal, um aumento na pressão arterial sistólica ou uma diminuição na pressão arterial diastólica podem levar a um aumento da velocidade de pico sistólico ou uma diminuição na velocidade de fluxo diastólico, respectivamente, tendo como consequência direta uma pressão de pulso aumentada e maiores valores de IR renal (35).

Esse racional fisiológico é respaldado pela associação positiva entre IR renal e idade, mesmo quando corrigida para outras variáveis (38, 39). Com o envelhecimento, ocorre um enrijecimento da parede arterial da aorta e demais grandes vasos arteriais, com maior impedância do sistema, e repercussão secundária com altos valores de pressão de transmissão para os vasos

arteriais periféricos. Esse é um achado relevante que demonstra que fatores extra-renais podem interferir no IR renal (40, 41).

Outro componente sistêmico que pode influenciar a análise do IR renal é a frequência cardíaca. Essa interferência se dá pelo fato de que mudanças na duração da diástole podem afetar a velocidade de fluxo diastólico no doppler das arteríolas renais. Dessa forma, durante episódios de bradicardia, ocorre um aumento na duração da diástole, com velocidades menores de fluxo diastólico, e valores de IR renal elevados conseqüentemente. Por outro lado, quadros de taquicardia podem levar a diminuição do IR renal, devido a diminuição do intervalo diastólico (35, 37)

1.1.2 Determinantes renais do IR renal

Quando se avaliam os determinantes renais do IR renal, existem evidências na literatura de que alterações na resistência vascular renal podem modulá-lo (35). Sob condições fisiológicas e patológicas, a ativação do sistema nervoso simpático leva a aumento do IR renal, através da vasoconstrição da vasculatura renal (42, 43). Esse racional pode ser corroborado pelas observações de pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente a tratamento medicamentoso, que quando submetidos a denervação renal simpática, apresentam queda nos valores de IR renal (44). Interessantemente, essa redução não se correlaciona com queda nos valores de pressão arterial, demonstrando que a diminuição do IR renal pode ser decorrente da diminuição do tônus adrenérgico simpático, induzindo vasodilatação da vasculatura renal e diminuição na produção de renina (44).

Paralelamente, em situações de redução de pressão de perfusão renal, como nos pacientes críticos com choque circulatório, ocorre arrefecimento no grau do estiramento das arteríolas aferentes no glomérulo, e essa diminuição do estiramento das células justaglomerulares leva a hiperpolarização da membrana com queda das concentrações de cálcio intracelular, aumentando a liberação de renina armazenada no aparelho justaglomerular. A liberação de renina resulta em formação de angiotensina II, que age como um potente vasoconstrictor das arteríolas aferentes e eferentes renais, com aumento consequente da pressão de perfusão renal. Conceitualmente, essas alterações na vasoconstrição das arteríolas renais decorrentes da diminuição da pressão de perfusão renal poderiam ser inferidas por alterações no IR renal (16, 45).

Esse racional é embasado por estudo clínico que avaliou os efeitos da administração de fluidos na perfusão renal em pacientes críticos com choque circulatório e oligúria. Observou-se que a administração de fluidos nos pacientes respondedores levou a aumento do débito urinário com queda nos valores de IR. Os autores hipotetizaram que a queda nos valores de IR renal refletiria um aumento na pressão de perfusão renal (46)

Outro fator considerado bastante robusto na determinação do IR renal é a pressão capilar renal (*wedge*) (23, 35, 47). A pressão capilar renal deriva da combinação das pressões intersticial e venosa renais (23). Em humanos, aumento da pressão venosa renal, aumento da pressão intersticial renal ou de ambas apresenta uma relação linear positiva com aumento do IR renal (35). Dessa forma, uma série de condições clínicas podem interferir na análise do IR renal; como trombose da veia renal, insuficiência cardíaca congestiva, balanço hídrico acumulado positivo que podem levar a aumentos da pressão venosa

renal (23); hidronefrose ou lesões com efeito de massa no parênquima renal (coleção de fluidos ou hematoma) que podem levar a aumento da pressão intersticial renal; e situações clínicas que podem afetar ambas as pressões venosa e intersticial, como nos casos de hipertensão intra-abdominal (23, 35, 37).

E dentre as patologias que podem afetar a pressão intersticial renal, temos a injúria renal aguda. A IRA é associada a aumentos agudos na pressão capilar renal devido insulto isquêmico e inflamatório do compartimento túbulo-intersticial. Essas alterações levam a aumento do IR renal e trazem a possibilidade de utilização desse método no contexto da IRA.

1.2 IR renal e injúria renal aguda

O primeiro relato de associação entre IR renal e injúria renal foi descrito por Platt em 1990, no qual valores elevados de IR renal se correlacionaram com doença renal túbulo-intersticial (necrose tubular aguda e nefrite intersticial) num estudo de comparação de IR renal e resultados de biopsia renal em pacientes com doença renal não-obstrutiva (32). Assim, o aumento dos valores de IR renal pode estar associado a inúmeras alterações fisiopatológicas encontradas nos rins que podem ocorrer durante a injúria renal aguda, marcadamente aumento de resistência vascular renal e a injúria no compartimento túbulo-intersticial (35). Contudo, sabe-se hoje que a injúria renal aguda é um processo dinâmico, que envolve desde uma condição funcional e brevemente reversível (como hipoperfusão renal por curtos períodos que não levam a alterações estruturais) até injúrias totalmente instaladas, com comprometimento sustentado do parênquima renal, morte celular e atraso na

recuperação da função renal (2). Esses espectros da mesma condição traduziriam-se, conceitualmente, na capacidade de reversibilidade da IRA, seja transitória ou persistente, respectivamente (4, 21, 48).

Com esse racional, como o IR renal se correlacionaria com alterações estruturais renais no contexto da IRA, ele passou a ser estudado como uma ferramenta potencial para prever a reversibilidade da IRA, com altos valores de IR renal correlacionando-se com o desenvolvimento de IRA persistente (4).

Dessa forma, o IR renal destacou-se no cenário de pacientes críticos nas unidades de terapia intensiva com objetivo de estabelecer e reconhecer padrões relacionados à evolução da injúria renal aguda e avaliar a hemodinâmica intra-renal como *surrogate* de tônus vascular renal (7, 14, 21, 46). Nessa conjuntura, dados provenientes de estudos clínicos sugerem que valores elevados de IR renal podem ser utilizados para prever a ocorrência de IRA em populações de alto risco para o seu desenvolvimento, como pacientes com choque séptico e em pós-operatório de cirurgia cardíaca (30, 49). Adicionalmente, o IR renal poderia ser utilizado para avaliar a possibilidade de recuperação (reversibilidade) da injúria renal aguda, principalmente no grupo de pacientes em uso de ventilação mecânica (17, 20, 22, 50) e choque séptico (5, 21), além de avaliar a responsividade a fluidos com aumento do débito urinário em pacientes com choque circulatório (46).

Em meta-análise recente para avaliação da predição de IRA persistente pelo IR renal, foram analisados 9 estudos (7 deles com desenhos prospectivos) com total de 449 pacientes que preenchiam os critérios de IRA. Foi evidenciado que valores elevados de IR renal eram associados a aumento do risco de desenvolver IRA persistente (Odds Ratio: 29,85: 95% intervalo de

confiança: 8,73-102; $p < 0,00001$), com significativa heterogeneidade ($I^2 = 75\%$, $p < 0,0001$). Esses dados sugerem que o IR renal pode ser utilizado à beira-leito para predição de IRA persistente em pacientes críticos, embora uma grande heterogeneidade entre os estudos incluídos tenha sido observada (4).

Essa limitação encontrada no método parece ser decorrente da falta de entendimento completo dos fatores que realmente influenciam o comportamento do IR renal em pacientes críticos. Dessa forma, além dos conhecidos fatores hemodinâmicos, propriedades elástico-resistivas do sistema arterial, condições clínicas e fatores sistêmicos que influenciam o IR renal, torna-se imperativo o entendimento de demais variáveis que apresentem racional fisiológico para trazer implicações no IR renal em pacientes críticos.

1.3 Racional fisiológico para influência do cloreto sérico no IR renal

Atualmente, a hiperclorêmia tem sido extensamente estudada em pacientes críticos devido seus possíveis efeitos deletérios sobre a função renal e piores desfechos clínicos (51). Dados provenientes de estudos em modelos animais têm demonstrado consistentemente que o fenômeno da contração das células de musculatura lisa nas arteríolas aferentes renais é altamente relacionado e concentração-dependente dos níveis extracelulares de cloreto, levando a vasoconstrição renal e diminuição da taxa de filtração glomerular (52-54).

Paralelamente, dados fisiológicos disponíveis em seres humanos saudáveis evidenciam que a administração de soluções endovenosas com altas concentrações de cloreto são associadas à redução das velocidades de fluxo sanguíneo renal e das pressões de perfusão do córtex renal (24). Da

mesma forma, em estudos clínicos com pacientes críticos nos quais estratégias cloreto-restritivas de administração de fluidos foram adotadas, evidenciou-se diminuição da incidência de IRA e necessidade de terapia de substituição renal (55). Adicionalmente, corroborando esse racional fisiológico, estados de hipercloremia mantidos foram associados a aumento do desenvolvimento de IRA em pacientes críticos (56).

Dessa forma, considerando o potencial vasoconstrictor do cloreto sérico nas arteríolas aferentes renais e a capacidade do IR renal em inferir resistência vascular renal, poderia-se arguir que a hipercloremia poderia levar a aumento nos valores de IR renal. Contudo, atualmente, não há dados relacionando à influência das variações de cloreto no tônus vascular renal estimado a beira-leito pelo Doppler de IR renal.

Assim, embora existam evidências na literatura de que o IR renal possa ser uma ferramenta acurada para avaliação da predição de injúria renal aguda em pacientes críticos e avaliar a reversibilidade da IRA, a grande heterogeneidade nos resultados encontrados em estudos pode ser decorrente de fatores determinantes do IR renal ainda não completamente elucidado, principalmente no contexto dos pacientes críticos.

Dessa forma, propomos a realização de um estudo clínico-fisiológico para avaliar o comportamento do IR renal e seus determinantes em pacientes críticos.

2. Objetivos

2.1 Primário:

a) Avaliar a influência de fatores laboratoriais, sistêmicos e renais sobre o índice de resistividade renal em pacientes críticos.

2.2 Secundários:

a) Avaliar a acurácia do índice de resistividade renal ao Doppler na predição da ocorrência da injúria renal aguda em pacientes críticos;

b) Avaliar a acurácia do índice de resistividade renal ao Doppler em prever a reversibilidade da IRA em pacientes críticos com diagnóstico de injúria renal aguda.

3. Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo observacional na Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro das Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo, Brasil. Trata-se de uma unidade de terapia intensiva com perfil de atendimento de pacientes graves, com enfermidades clínicas e cirúrgicas, composta de 14 leitos. O período de observação foi de doze meses, entre os meses de Novembro de 2013 e Outubro de 2014.

3.1 Comitê de ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), conforme protocolo número 335.619. Como todos os dados coletados e analisados durante o estudo era parte integrante dos cuidados habituais de rotina realizados na unidade de terapia intensiva, sem realização de intervenções adicionais ou mudança de conduta conforme dados analisados, a coleta do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada.

3.2 Critérios de seleção:

3.2.1 Critérios de inclusão:

O critério de inclusão compreendeu todos os pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva com expectativa de permanência superior a 72 horas. Essa expectativa de permanência era definida pelo médico assistente responsável pelos cuidados ao paciente, sem nenhuma participação no estudo.

3.2.2 Critérios de exclusão:

Os critérios de exclusão estabelecidos no protocolo do estudo compreendiam:

- a) pacientes com menos de 18 anos de idade;
- b) gestantes;
- c) pacientes com diagnóstico prévio de estenose de artéria renal;
- d) portadores de doença renal crônica definida por taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²;
- e) pressão intra-abdominal maior que 20 mmHg;
- f) portadores de cirrose hepática com síndrome hepatorenal;
- g) usuários crônicos de antagonistas da renina-angiotensina-aldosterona;
- h) pacientes que não estavam em uso de sonda vesical de demora (para descartar a influência da pressão intra-uretral no IR renal);
- i) pacientes com injúria renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal (TSR) ou com expectativa de início de TSR dentro de 24 horas da inclusão.

3.3 Protocolo do estudo

Cada paciente incluído no estudo foi avaliado nas primeiras 24 horas da admissão na UTI. O índice de resistividade renal ao Doppler foi realizado diariamente pelo mesmo operador até 72 horas após a admissão, óbito ou necessidade de terapia de substituição renal, o que viesse a acontecer primeiro. O período de 72 horas de observação foi definido para avaliação dos fatores que poderiam influenciar a interpretação do IR renal quanto a sua

capacidade de predição da reversibilidade da IRA. O operador que realizava as medidas de IR renal não estava em contato direto com os cuidados do paciente e estava cego em relação aos exames laboratoriais diários. As mensurações do IR renal eram realizadas apenas após estabilidade hemodinâmica estabelecida (mesmo se apresentassem critérios de choque circulatório), definida por pressão arterial média superior a 65 mmHg por mais de 1 hora sem necessidade de nenhuma expansão volêmica ou qualquer mudança na velocidade de infusão de catecolaminas endovenosas. Choque circulatório foi definido pela presença de droga vasoativa e/ou valores de lactato sérico maior ou igual a 2 mmol/l. O ajuste do ventilador mecânico e taxa de infusão de sedativos (se aplicável) também eram mantidas constantes por ao menos 1 hora antes da realização do IR renal.

Para a realização de todos os exames de IR renal foi utilizado o mesmo aparelho de ultrassonografia (GE Healthcare LOGIQ P5, USA) com um transdutor convexo de 4 MHz. IR renal foi obtido a partir de uma janela posterolateral na região abdominal, com o paciente na posição supina. O modo B era então selecionado para identificação da loja renal. O rim direito não foi adequadamente identificado em apenas três ocasiões. Nesses casos, o rim esquerdo foi analisado. Em seguida, o modo Doppler color era selecionado para análise das estruturas vasculares arteriais. Uma artéria arqueada (na junção cortico-medular) ou interlobar (adjacentes à pirâmide medular) era então selecionada para análise das velocidades com o Doppler pulsátil. A janela de Doppler selecionada era de 2-4 mm. A obtenção do espectro de onda era otimizado para mensuração das velocidades utilizando-se a menor frequência de repetição de pulso possível sem *aliasing*, maior ganho possível sem artefato

e menor filtro de parede (57). O espectro de onda era considerado ótimo quando ao menos três ondas similares consecutivas eram obtidas. Então, as velocidades de pico sistólico (Vmax) e velocidade de fluxo no final da diástole (Vmin) eram determinadas pela análise da onda. IR renal era calculado pela fórmula $(V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{max}}$. O resultado final do IR renal era obtido a partir da média de três leituras consecutivas (Figura 1).

Figura 1. Imagem de ultrassom evidenciando espectro de onda obtido através de doppler pulsátil de artéria lobar (rim direito)

Abreviações: Vmax, velocidade de pico do fluxo sistólico; Vmin, velocidade de fluxo no final da diástole. Valor de índice de resistividade renal ao Doppler=0,74.

Os dados demográficos, escore de gravidade *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) (58), escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (59) comorbidades, débito urinário em 24 horas, balanço hídrico em 24 horas, uso de vasopressores, uso de diurético de alça,

necessidade de ventilação mecânica e de terapia de substituição renal foram coletadas nos primeiros três dias de internação na unidade de terapia intensiva. Dados referentes à mortalidade na UTI e no hospital também foram coletados. Todos esses dados foram coletados a partir da análise de prontuário após o período de observação.

Amostras de sangue foram coletadas diariamente, próximas à realização do Doppler RI, durante o período da manhã. Os exames incluíam gasometria arterial, lactato arterial, hemoglobina, hematócrito, uréia sérica, creatinina sérica, sódio sérico, potássio sérico, cálcio iônico sérico, magnésio sérico, cloreto sérico, fosfato e albumina. Amostra de urina isolada era também coletada durante a realização do Doppler RI para mensuração dos valores urinários de sódio, potássio, cloreto, uréia e creatinina.

A avaliação do equilíbrio ácido-base foi realizada pela análise físico-química quantitativa (abordagem de Stewart-Figge) (60, 61). Nessa abordagem, os determinantes do perfil metabólico ácido-base são o SID (*Strong ion difference*), determinado pela diferença entre cátions e ânions fortes (aqueles que se encontram completamente dissociados no plasma), e os ácidos fracos dissociados (albumina e fosfato). Em condições fisiológicas, a diferença entre cátions e ânions fortes (SID aparente) é igual a soma de bicarbonato e os ácidos fracos dissociados (SID efetivo). Para manter essa eletroneutralidade, em situações em que ocorre a diminuição do SID, há dissociação das moléculas de água, aumentando a concentração de prótons livres (H^+), com efeito acidificante (13).

Em situações patológicas, nas quais ocorre aumento de ânions não mensurados, o SID aparente é maior que o SID efetivo, e essa diferença é

chamada de SIG (*Strong ion gap*). Em contrapartida, os rins, que são os maiores determinantes do SID plasmático, contrabalanceiam o aumento de ácidos fixos circulantes no sangue através do aumento da excreção de ácidos pela urina, na forma de amônio. Embora não consigamos usualmente mensurar os níveis de amônio urinários, conseguimos inferi-lo pelo aumento na excreção de cloreto urinário e consequente diminuição do SID urinário, para manter a eletroneutralidade (13).

Dessa forma, para fins de análise estatística, o SIDa (*apparent strong ion difference*) foi calculado como (todas as concentrações em mEq/L): $SIDa = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [lactato]$. SIDe (*effective strong ion difference*) foi computado como (pCO₂ em mmHg, albumina em g/dL e fosfato em mmol/l): $SIDe = 1000 \times 2.46 \times 10^{-11} \times pCO_2 / (10^{-pH}) + ([albumina] \times (0.12 \times pH - 0.631) + [fosfato] \times (0.309 \times pH - 0.469))$. SIG (*strong ion gap*) foi definido pela diferença entre SIDa e SIDe. Já o SID urinário foi calculado da seguinte forma: $[Na^+ \text{ urinário}] + [K^+ \text{ urinário}] - [Cl^- \text{ urinário}]$ (13).

3.4 Fração de excreção urinária de sódio e ureia

Foram calculados a partir dos resultados dos eletrólitos urinários, os valores de fração de excreção urinária de sódio (FeNa - %) e de ureia (FeU - %). Esses índices são utilizados habitualmente para análise inferencial da função tubular em pacientes com injúria renal aguda, com valores baixos de fração de excreção relacionando-se à função tubular preservada (16). Dessa forma, os valores de FeNa (%) e FeU (%) foram assim calculados (sódio sérico e urinário em mEq/L; ureia e creatinina séricas e urinárias em mg/dL): $FeNa (\%) = [(Na^+ \text{ urinário}) / Na^+ \text{ sérico}] / (Cr \text{ urinária} / Cr \text{ sérica}) \times 100$; $FeU (\%) =$

$[(\text{Ureia urinária} / \text{ureia sérica}) / (\text{Cr urinária} / \text{Cr sérica})] \times 100.$

3.5 Diagnóstico de Injúria renal aguda (IRA) e reversibilidade da IRA

A presença de injúria renal aguda (IRA) foi avaliada na admissão na UTI e diariamente durante o período de observação. IRA foi definida conforme critérios da *Kidney Disease International Global Outcomes* (KDIGO) (5), que define IRA a partir da presença de um dos seguintes fatores: aumento nos valores de creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL dentro de um período de 48 horas, aumento nos valores de creatinina sérica maior ou igual a 1,5 vezes o valor da creatina basal, dentro de um período de 7 dias ou débito urinário menor que 0,5 ml/Kg/hora por 6 horas consecutivas.

O valor de creatinina sérica basal foi definida como o seu valor mais baixo no período referente aos 3 meses anteriores à admissão na UTI. Na ausência de valor conhecido de creatinina basal, foi utilizado o nadir de creatinina sérica após a recuperação da função renal. Em situações nas quais não houve recuperação da função renal e os valores de creatinina basal não eram conhecidos previamente à admissão na UTI, a creatinina basal foi estimada utilizando-se a fórmula MDRD (*Modification on Diet in Renal Disease*)(5).

A reversibilidade da IRA foi avaliada a partir da evolução da injúria renal aguda no período de 72 horas após sua instalação, e foi categorizada em transitória e persistente. A IRA transitória foi definida como diminuição em 50% da creatinina sérica ou normalização do débito urinário dentro de 3 dias. Já a IRA persistente foi definida a partir da persistência dos valores elevados de creatinina sérica ou da oligúria por pelo menos 3 dias. Caso houvesse

necessidade de terapia de substituição renal dentro do período de observação, a IRA era caracterizada como persistente (21).

3.6 Análises e técnicas laboratoriais para mensurações das variáveis laboratoriais plasmáticas e urinárias

Todas as amostras foram analisadas pela Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As coletas das amostras de sangue e urina eram realizadas sempre pela manhã, próximas à realização do IR renal.

Para análise sérica de sódio, potássio, cálcio iônico, cloreto, albumina, fósforo, magnésio, ureia, creatinina, lactato eram coletado amostras de sangue venoso em torno de 5 ml em tubos sem anticoagulante. Para análise de gasometria arterial era coletado 2 ml de sangue arterial em seringa heparinizada com oclisor acondicionada sob refrigeração. A coleta para análise urinária de sódio, potássio, cloreto, ureia e creatinina era realizada em kits coletores de urina para amostra isolada. Todas as amostras coletadas eram encaminhadas ao laboratório num intervalo inferior a 30 minutos para devido armazenamento e análise.

A metodologia utilizada para mensuração de cada variável é descrita no APÊNDICE A.

3.7 Cálculo da amostra

Como um dos objetivos do estudo envolvia a avaliação da influência das variações laboratoriais no IR renal em pacientes críticos, destacou-se com especial relevância o cloreto sérico, haja vista o racional fisiopatológico que um aumento nos seus valores poderia levar a vasoconstrição renal e, por

consequente provocar um aumento no IR renal. Assim, para dimensionamento do cálculo amostral, realizamos uma observação piloto da associação entre cloreto sérico e IR renal, com os primeiros 15 pacientes incluídos. Esta análise foi planejada antes da coleta de dados, e fez-se necessária devida falta de evidências na literatura sobre esse tópico.

Dessa forma, nesse subgrupo inicial de 15 pacientes, observamos uma correlação positiva entre cloreto sérico e IR renal (correlação de Spearman, $\rho=0.348$, $p<0.05$). Então, com erro $\alpha=0.05$ e erro $\beta=0.10$, nós estimamos uma amostra de 83 pacientes.

3.8 Análise estatística

As variáveis de interesse foram discriminadas entre contínuas e categóricas. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a sua distribuição e divididas em paramétricas e não-paramétricas, após análise quanto a sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas paramétricas foram representadas quanto a sua tendência central e dispersão em média e desvio-padrão. Já as variáveis contínuas não-paramétricas foram representadas como mediana e interquartil (interquartis 25;75). Quando comparadas, foram utilizados os teste-t não-pareado e Mann-Whitney, respectivamente.

As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%), e comparadas pelo teste Chi-quadrado com correção de Yates. Comparação entre três grupos foram realizadas utilizando-se teste Kruskal-Wallis e teste ANOVA para variáveis não-paramétricas e paramétricas, respectivamente. No caso de significância nos testes de Kruskal-Wallis e

ANOVA, uma análise post-hoc foi realizada utilizando-se o Teste Dunn e Tukey, respectivamente. As correlações entre as variáveis de interesse foram realizadas utilizando-se a correlação de Pearson. Para determinação da acurácia do IR renal em prever IRA em pacientes críticos e a reversibilidade da injúria renal aguda em pacientes com diagnóstico de IRA na admissão foi realizado análise com curva ROC (Receiver operating characteristics).

Um modelo linear misto foi utilizado para avaliar a associação entre os valores de IR renal e as variáveis de interesse. Como era de se esperar *ad hoc* que alguns pacientes iriam sair do estudo por motivos não-aleatórios (óbito, diálise ou alta da UTI), a utilização do modelo misto é indicada uma vez que ele obtém estimativas mais confiáveis que outros modelos mais sensíveis à perda de pacientes (por exemplo, que equações de estimativa generalizáveis) (62, 63). Além disso, a correlação entre medidas repetidas no mesmo paciente é levada em consideração via efeitos aleatórios no modelo misto. IR renal foi avaliado como variável dependente e os dados hemodinâmicos, idade, categoria de IRA (ausente, transitória ou persistente) e laboratoriais foram avaliados como covariáveis fixas. Um intercepto aleatório foi adicionado ao modelo para levar em consideração a diferença dos valores de IR renal no momento inicial do estudo entre os pacientes.

Todas as análises estatísticas e gráficos foram realizados utilizando-se o R Project 3.0.2 (www.r-project.org) e SPSS statistics 19 (Chicago, Illinois). O valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises comparativas inferenciais.

4. Resultados

Oitenta e três pacientes consecutivos foram incluídos no estudo. O fluxograma com a total de pacientes elegíveis durante o período e os critérios de exclusão são discriminados na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma dos pacientes elegíveis e incluídos no estudo

SVD: Sonda vesical de demora. TSR: Terapia de substituição renal. IRA: Injúria renal aguda

As características gerais dos pacientes na admissão na UTI conforme o tipo de injúria renal aguda desenvolvida no período de observação (sem IRA, IRA transitória e IRA persistente) estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes à admissão na UTI conforme categoria da IRA

Características	Sem IRA (n: 21)	IRA transitória (n: 25)	IRA persistente (n: 37)	Geral (n: 83)
Sexo masculino, %	10 (47)	20 (80)	24 (65)	54 (65)
Diagnósticos clínicos, %	8 (38)	11 (44)	23 (62)	42 (51)
Idade, anos	50 (38;59)	43 (22;64)	54 (32;69)	51 (31;64)
SAPS 3	41 ± 15 ^b	45 ± 14 ^b	53 ± 12	47 ± 16
Ventilação mecânica, %	12 (57)	14 (56)	16 (43)	42 (51)
Drogas vasoativas, %	5 (24)	11 (44)	18 (49)	34 (41)
Diagnóstico principal, %				
- <i>Politrauma</i>	3 (14)	12 (48)	7 (19)	22 (26)
- <i>Síndromes neurológicas</i>	7 (33)	5 (20)	8 (22)	20 (24)
- <i>Sepse</i>	3 (14)	2 (8)	13 (35)	18 (22)
- <i>Abdome agudo</i>	2 (9)	4 (16)	3 (8)	9 (11)
Comorbidades, %				
- <i>HAS</i>	9 (42)	8 (32)	17 (46)	34 (41)
- <i>Diabetes mellitus</i>	4 (19)	2 (8)	8 (22)	14 (17)
- <i>Neoplasias órgãos sólidos</i>	2 (9)	3 (12)	5 (13)	10 (12)
- <i>Insuficiência cardíaca</i>	1 (5)	1 (4)	8 (22)	10 (9)
- <i>Doença arterial coronariana</i>	3 (14)	0 (0)	4 (11)	6 (8)
TSR[§], %	0	0	8 (22)	8 (10)
Mortalidade na UTI[§], %	4 (19)	5 (20)	14 (38)	23 (27)
Mortalidade hospitalar[§], %	4 (19)	5 (20)	17 (46)	26 (31)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica. TSR: Terapia de substituição renal. UTI: Unidade de terapia intensiva. IRA: Injúria renal aguda. ^ap<0,05 comparado com IRA transitória; ^bp<0,05 comparado com IRA persistente. [§]significa p <0,05, utilizando-se teste qui-quadrado com correção de Yates.

Não foram observadas diferenças entre os três grupos quando analisadas variáveis como idade, gênero, necessidade de uso de ventilação mecânica e necessidade de uso de drogas vasoativas. Não houve também diferença estatística significativa entre as taxas de comorbidades apresentadas nos diferentes grupos. Na análise do indicador prognóstico, o SAPS 3 foi significativamente maior no grupo dos pacientes que desenvolveram IRA persistente, quando comparado aos que desenvolveram IRA transitória e aos que não desenvolveram IRA durante o período de observação.

A principal causa de admissão na UTI foi politrauma seguido pelas síndromes neurológicas e pela sepse, sendo as infecções respiratórias as mais frequentes (52%). As taxas de mortalidade na UTI e hospitalar foram significativamente maiores no grupo dos pacientes que desenvolveram IRA persistente, quando comparados aos outros grupos ($p=0,03$).

Os fatores de risco presentes para o desenvolvimento de injúria renal aguda no momento da admissão na UTI foram discriminados na tabela 2 conforme evolução conseguinte da IRA. O fator de risco mais comum foi choque circulatório (41%), presente mais comumente nos pacientes com IRA persistente ($p=0,004$). O segundo fator de risco mais prevalente foi o uso de contraste endovenoso para realização de exames de imagem (39%), sendo mais comum a sua presença no grupo dos pacientes com IRA transitória. Da mesma forma, destaca-se a presença da rabdomiólise como fator de risco (10% dos casos), mais comumente presente nos pacientes com IRA transitória. Por outro lado, 16% dos pacientes que apresentaram sepse como fator de risco pra IRA na admissão na UTI, desenvolveram IRA persistente, mostrando-se estatisticamente superior aos demais grupos.

Tabela 2. Fatores de risco para desenvolvimento de IRA presentes na admissão na UTI

Fator de risco	Sem IRA (n:21)	IRA transitória (n: 25)	IRA persistente (n: 37)	Geral (n:83)
Drogas nefrotóxicas[*], n (%)	1 (5)	1 (4)	4 (11)	6 (7)
Sepse[#], n (%)	3 (14)	2 (8)	13 (35)	18 (22)
Uso de contraste[#], n (%)	10 (48)	14 (56)	8 (22)	32 (39)
Rabdomiólise[#], n (%)	0 (0)	6 (24)	3 (8)	9 (10)
Choque circulatório[#], n (%)	5 (24)	11 (44)	18 (49)	34 (41)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (19)	2 (8)	8 (22)	14 (17)

*Drogas nefrotóxicas: uso de vancomicina, aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais e Aciclovir. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. [#]valor do p < 0,05 quando comparado entre os grupos, utilizando-se teste qui-quadrado com correção de Yates.

No geral, sessenta e dois pacientes (74%) desenvolveram injúria renal aguda durante o período do estudo, 53 pacientes (64%) já apresentavam critérios diagnósticos de IRA na admissão na UTI e os outros nove pacientes (10%) desenvolveram-na nas primeiras 24 horas após admissão. 58% dos pacientes que já apresentavam IRA na admissão desenvolveram IRA persistente, e 42% apresentaram IRA transitória. 66% dos pacientes que desenvolveram IRA nas primeiras 24 horas após admissão na UTI apresentaram evolução compatível com IRA persistente. Somente 13% dos pacientes que desenvolveram IRA durante o período do estudo apresentaram necessidade de terapia de substituição renal (Figura 3).

As variáveis sistêmicas e hemodinâmicas coletadas durante o período do estudo, conforme categoria da IRA, foram descritos na tabela 3. Os parâmetros hemodinâmicos como frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão de pulso, níveis séricos de lactato e necessidade de uso de drogas vasoativas não foram diferentes entre os grupos.

Figura 3. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo conforme evolução da IRA

Abreviações: IRA, injúria renal aguda; UTI, unidade de terapia intensiva; TSR, terapia de substituição renal.

Não foram observadas também diferenças robustas nos parâmetros respiratórios, exceto pelas maiores taxas de uso de ventilação mecânica e piores taxas de SOFA respiratório nos paciente com injúria renal aguda no dia 3, quando comparados aos pacientes sem IRA. Os dados referentes ao balanço hídrico a cada 24 horas foram similares entre os grupos nos primeiros dois dias de observação, mas com valor mediano negativo do balanço hídrico no terceiro dia no grupo dos pacientes sem IRA ($p < 0,05$ entre os grupos). Os níveis de hematócrito não foram diferentes entre os grupos durante o período do estudo.

Quando analisado os dados referentes a função renal entre os grupos (Tabela 4), houve redução no débito urinário nos pacientes com IRA persistente em comparação aos pacientes sem IRA. Não houve diferenças no uso de diuréticos de alça entre os grupos.

Tabela 3. Variáveis fisiológicas conforme categoria da IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
Pressão arterial média (mmHg)	Dia 1	86 ± 16	87 ± 13	84 ± 15	0,55
	Dia 2	89 ± 16	88 ± 11	86 ± 18	0,85
	Dia 3	86 ± 12	90 ± 17	84 ± 12	0,72
Pressão de pulso (mmHg)	Dia 1	35 ± 6	35 ± 6	34 ± 6	0,78
	Dia 2	36 ± 7	34 ± 5	35 ± 7	0,84
	Dia 3	34 ± 5	37 ± 8	35 ± 5	0,69
Uso de Norepinefrina (%)	Dia 1	19	32	38	0,33
	Dia 2	18	30	44	0,27
	Dia 3	8	10	27	0,26
Frequência cardíaca (bpm)	Dia 1	83 ± 18	93 ± 20	92 ± 22	0,18
	Dia 2	81 ± 16	86 ± 15	91 ± 19	0,16
	Dia 3	80 ± 13	85 ± 14	95 ± 20	0,05
Lactato (mmo/L)	Dia 1	1,88 (1,66;2,55)	1,88 (1,44;2,77)	2,33 (1,77;3,11)	0,18
	Dia 2	1,83 (1,44;2,19)	1,72 (1,36;2,11)	2,33 (1,36;2,11)	0,16
	Dia 3	1,77 (1,5;2,0)	1,55 (1,11;2,33)	2,0 (1,66;2,33)	0,48
Uso de ventilação mecânica (%)	Dia 1	48	52	59	0,66
	Dia 2	47	50	49	0,66
	Dia 3	23 ^{a,b}	70	77	<0,01
SOFA respiratório	Dia 1	2 (1;3)	2 (2;3)	3 (2;3)	0,45
	Dia 2	2 (2;3)	2 (2;3)	3 (2;3)	0,57
	Dia 3	2 (2;3) ^{a,b}	3 (2;3)	3 (2;3)	0,01
Balanco hídrico-24h (ml)	Dia 1	273 (-429;675)	454 (-520;849)	311 (70;981)	0,58
	Dia 2	89 (-272;358)	217 (-168;1950)	839 (98;1600)	0,07
	Dia 3	-467 (-621;473) ^{a,b}	961 (636;1624)	531 (34;1275)	0,01
Hematócrito (%)	Dia 1	32 ± 7	31 ± 9	30 ± 6	0,39
	Dia 2	31 ± 6	30 ± 9	29 ± 6	0,47
	Dia 3	33 ± 6	33 ± 11	30 ± 6	0,47

Valores de p referem-se a comparações entre os grupos. SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*. IRA: Injúria renal aguda. ^ap<0,05 comparado com IRA transitória; ^bp<0,05 comparado com IRA persistente.

Paralelamente, observaram-se valores maiores de creatinina sérica no grupo dos pacientes com IRA persistente durante todos os dias do período do estudo, quando comparado aos demais grupos.

Tabela 4. Dados referentes à função renal conforme categoria da IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
Creatinina sérica (mg/dL)	Dia 1	0,73 (0,59;0,83) ^b	1,14 (0,87;1,32) ^b	1,44 (1,08;2,29)	<0,05
	Dia 2	0,67 (0,57;0,78) ^b	0,86 (0,73;1,07) ^b	1,67 (0,97;2,27)	<0,05
	Dia 3	0,57(0,55;0,67) ^{a,b}	0,84 (0,75;0,94) ^b	1,56 (0,93;2,04)	<0,01
Débito urinário-24h (ml)	Dia 1	1366 (790;1725) ^b	1100(850;1800) ^b	900 (600;1300)	<0,05
	Dia 2	1700 (1175;2050) ^b	1290 (937;1507) ^b	950 (500;1530)	<0,05
	Dia 3	1000 (750;2215)	1145 (1000;1387)	1235 (1055;1375)	0,92

IRA: Injúria renal aguda. ^ap<0,05 comparado com IRA transitória; ^bp<0,05 comparado com IRA persistente.

Quanto à coleta do índice de resistividade renal, foram 197 mensurações durante o período de coleta. A distribuição da variável quanto a sua frequência foi representada em forma de histograma (Figura 4).

O IR renal foi considerado como variável paramétrica conforme sua distribuição (teste de Kolmogorov-Smirnov, p=0,647). O valor médio observado nos pacientes incluídos no estudo durante o período de observação foi de 0,67 ± 0,08. Os valores diários observados de IR renal individuais conforme categoria da injúria renal aguda durante o período de observação foi representado na Figura 5. Não foi possível estabelecer um padrão de comportamento individual em função dos dias de mensuração, devido à variância.

O comportamento do IR renal conforme categoria da IRA durante o estudo foi representado na Figura 6. Observa-se que nos pacientes com IRA persistente, os valores de IR renal mantiveram-se permanentemente acima dos valores dos demais grupos durante o período. Já no grupo dos pacientes com IRA transitória e sem IRA, os valores de IR renal parecem apresentar comportamento semelhante durante o período.

Figura 4. Histograma representando a distribuição dos valores de IR renal

Abreviações: IR, índice de resistividade renal.

Figura 5. Dados referentes aos valores individuais de IR renal conforme categoria da IRA em função do período de observação

Abreviação: IR, índice de resistividade renal.

Figura 6. Dados referentes aos valores médios de IR renal conforme categoria da IRA em função do período de observação

Barras de erro referem-se a 1 erro-padrão da média. Abreviação: IR, índice de resistividade renal

Em relação análise estatística inferencial dos dados de IR renal (Tabela 5), observou-se consistentemente valores maiores nos pacientes com IRA persistente quando comparado aos pacientes com IRA transitória ou pacientes sem IRA, nos dias 1 e 2 ($p < 0,05$).

Tabela 5. Valores de IR renal conforme categoria da IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
IR renal	Dia 1	0,65 ± 0,077 ^b	0,64 ± 0,07 ^b	0,71 ± 0,08	<0,01
	Dia 2	0,63 ± 0,07 ^b	0,64 ± 0,06 ^b	0,71 ± 0,09	<0,01
	Dia 3	0,64 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,69 ± 0,08	0,12

Valores de p referem-se a comparações entre os grupos. IR: Índice de resistividade. IRA: Injúria renal aguda. ^a $p < 0,05$ comparado com IRA transitória; ^b $p < 0,05$ comparado com IRA persistente.

O IR renal também mostrou uma boa acurácia em prever IRA persistente dentre os pacientes que apresentavam IRA na admissão na UTI (AUC= 0,78, IC 95% 0,65-0,91) (Figura 7). Quando se avaliou a acurácia do IR renal em prever IRA para todos os pacientes incluídos à admissão na UTI, a performance do teste foi apenas moderada (AUC= 0,62, IC 95% 0,49-0,75).

Figura 7. Curva ROC demonstrando acurácia do IR renal em prever IRA persistente em pacientes com IRA na admissão na UTI

Os eletrólitos séricos coletados durante o estudo foram descritos na tabela 6. Os níveis de sódio, potássio, cálcio iônico e magnésio não foram diferentes entre os grupos durante o período. O cloreto sérico também não apresentou valores estatisticamente diferentes entre os grupos durante o período de observação.

As variáveis físico-químicas para abordagem dos distúrbios ácido-base foram descritas na tabela 7. A mediana de pH manteve-se em intervalos normais durante o período de observação e sem diferença significativa entre os grupos, exceto por valores menores em pacientes com IRA persistente quando comparados aos pacientes sem IRA, no dia 2. Entretanto, os valores de SBE foram significativamente menores nos pacientes com IRA persistente quando comparado aos demais grupos durante todo o período de observação.

Tabela 6. Eletrólitos séricos conforme categoria de IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
Sódio (mEq/L)	Dia 1	142 (138;146)	141 (139;144)	142 (136;145)	0,83
	Dia 2	143 (140;147)	1423 (141;148)	142 (138;146)	0,57
	Dia 3	141 (138;144)	142 (141;148)	143 (137;148)	0,43
Potássio (mEq/L)	Dia 1	3,9 (3,6;4,3)	4,1 (3,5;4,6)	4,5 (3,6;4,8)	0,12
	Dia 2	3,7 (3,3;4,0)	4 (3,7;4,1)	3,9 (3,7;4,6)	0,06
	Dia 3	3,7 (3,4;4,0)	3,7 (3,4;4,1)	4 (3,5;4,4)	0,35
Cálcio iônico (mmol/L)	Dia 1	1,19 (1,15;1,21)	1,18 (1,13;1,22)	1,19(1,11;1,23)	0,76
	Dia 2	1,17 (1,15;1,20)	1,19 (1,17;1,24)	1,22 (1,13;1,26)	0,13
	Dia 3	1,18 (1,13;1,22)	1,17 (1,14;1,20)	1,15 (1,11;1,26)	0,92
Magnésio (mg/dL)	Dia 1	1,79 (1,53;2,07)	1,88 (1,7;2,1)	2 (1,75;2,30)	0,07
	Dia 2	2,0 (1,9;2,1)	2,0 (1,9;2,1)	2,1 (1,9;2,4)	0,18
	Dia 3	1,9 (1,9;2,1)	2 (1,8;2,3)	2,1 (1,79;2,34)	0,51
Cloreto (mEq/L)	Dia 1	107 ± 7,8	105 ± 5	106 ± 6	0,71
	Dia 2	106 ± 7	108 ± 5	107 ± 8	0,79
	Dia 3	106 ± 6	106 ± 6	108 ± 9	0,69

IRA, Injúria renal aguda. Valores de p referem-se a comparações entre os grupos.

Embora, não tenha sido observado diferenças significativas entre os valores de SIDa entre os grupos, os valores de SIG foram significativamente maiores nos pacientes com IRA persistente quando comparado aos demais

grupos. Paralelamente, os valores de bicarbonato sérico foram menores no grupo dos pacientes com IRA persistente durante todo o período ($p<0,05$). Não houve infusão de bicarbonato exógeno como solução tampão em nenhum paciente incluído no estudo durante o período.

Tabela 7. Variáveis físico-químicas para abordagem dos distúrbios ácido-bases conforme categoria de IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
Albumina (mEq/L)	Dia 1	7,88 (6,5;10,28)	8,02 (7,40;8,59)	7,91 (6,47;8,50)	0,57
	Dia 2	7,88 (7,60;9,59)	7,72 (7,19;8,70)	7,57 (5,65;8,41)	0,35
	Dia 3	9,04 (7,65;10,05) ^b	7,66 (7,09;9,26) ^b	6,75 (5,88;8,04)	0,04
Fosfato (mEq/L)	Dia 1	1,75 (1,64;2,07)	1,79 (1,58;1,99)	2,07 (1,69;2,77)	0,06
	Dia 2	1,69 (1,29;2,15)	1,62 (1,27;1,76)	1,73 (1,42;2,57)	0,18
	Dia 3	1,76 (1,47;2,04)	1,71 (1,44;1,91)	1,76 (1,47;2,34)	0,66
SIDa (mEq/L)	Dia 1	40 (38,2;42,4)	41,6 (39,1;42,7)	41,3 (38,4;43,9)	0,55
	Dia 2	42 (39,6;46,1)	41,8 (39,5;42)	41,5 (37,4;43,5)	0,76
	Dia 3	41,5 (39,4;44,5)	43,5 (41,4;47,8)	40,7 (38,6;44,8)	0,33
SIG (mEq/L)	Dia 1	7,28 (5,39;8,83) ^b	7,31 (5,45;10,89) ^b	11,23 (7,0;14,2)	<0,01
	Dia 2	8,17 (5,98;8,75) ^b	7,44 (5,63;9,22) ^b	10,3 (7,6;14,4)	<0,01
	Dia 3	3,60 (2,00;5,50) ^{a,b}	8,47 (7,50;10,39)	9,87 (8,59;12,19)	0,01
pH	Dia 1	7,39 (7,35;7,42)	7,36 (7,32;7,40)	7,36 (7,30;7,40)	0,19
	Dia 2	7,41 (7,37;7,43) ^b	7,38 (7,36;7,40)	7,35 (7,30;7,40)	<0,01
	Dia 3	7,41 (7,37;7,42)	7,41 (7,40;7,44)	7,39 (7,35;7,42)	0,62
SBE (mEq/L)	Dia1	-1,62 (-4,46;-0,09) ^b	-1,94 (-3,5;-6,8) ^b	-4,8 (-6,8;-2,13)	<0,01
	Dia 2	-0,32 (-0,9;1,16) ^b	-0,1 (-1,2;1,0) ^b	-4,9 (-6,4;-2,0)	<0,01
	Dia 3	-0,46 (-1,5;2,6) ^b	1,76 (0,8;3,42) ^b	-3,16 (-5,2;1,5)	0,01
Bicarbonato (mmol/L)	Dia 1	23 (3) ^b	23 (5) ^b	20 (4)	0,02
	Dia 2	24 (3) ^b	24 (5) ^b	21 (4)	<0,01
	Dia 3	25 (4) ^b	26 (3) ^b	22 (5)	0,01

SID: *Strong ion difference apparent*. SIG: *Strong ion gap*. Valores de p referem-se a comparações entre os grupos IRA: Injúria renal aguda. ^a $p<0,05$ comparado com IRA transitória; ^b $p<0,05$ comparado com IRA persistente.

Os valores de albumina e fosfato não foram diferentes entre os grupos durante o período, exceto pelos menores níveis de albumina no dia 3 no grupo dos pacientes com IRA persistente quando comprado aos demais grupos.

Os eletrólitos e índices urinários foram descritos detalhadamente na tabela 8. Observou-se menores valores de sódio urinário nos pacientes com IRA persistente a partir de 24 horas da instalação da injúria renal, quando comparados com os demais grupos.

Tabela 8. Eletrólitos e índices urinários conforme categoria de IRA

		Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	p
Sódio urinário (mEq/L)	Dia 1	84 (22;137)	47 (28;107)	49 (23;72)	0,36
	Dia 2	127 (75;162) ^{a,b}	63 (23;91)	44 (25;83)	<0,01
	Dia 3	124 (88;202) ^{a,b}	85 (33;122) ^b	51 (35;74)	<0,01
Cloreto urinário (mEq/L)	Dia 1	51 (35;133) ^b	58 (31;82) ^b	32 (13;71)	<0,01
	Dia 2	98 (63;164) ^b	63 (26;93) ^b	32 (22;68)	0,01
	Dia 3	128 (40;168) ^{a,b}	71 (23;100) ^b	41 (25;50)	0,01
SIDu (mEq/L)	Dia 1	53 (17,94)	54 (28;71)	54 (41;98)	0,36
	Dia 2	44 (22,66)	36 (15;71)	63 (32;95)	0,19
	Dia 3	64 (15,76)	56 (39;88)	67 (59;96)	0,67
FENa, %	Dia 1	0,45 (0,14;0,83)	0,33 (0,13;0,63)	0,43 (0,16;1,07)	0,55
	Dia 2	0,65 (0,28;0,10)	0,31 (0,09;0,7)	0,56 (0,26;0,91)	0,19
	Dia 3	0,53 (0,41;0,78)	0,15 (0,07;0,41)	0,46 (0,21;0,66)	0,19
FeU, %	Dia 1	37 (26;52) ^b	37 (28;54) ^b	21 (14;36)	<0,05
	Dia 2	32 (28;43)	22 (15;34)	18 (8;27)	0,19
	Dia 3	33 (26;43)	36 (30;38)	26 (20;32)	0,07

FeNa: Fração de excreção de sódio. FEU: Fração de excreção de ureia. SIDu: *Urinary Strong ion difference*. Valores de p referem-se a comparações entre os grupos IRA: Injúria renal aguda. ^ap<0,05 comparado com IRA transitória; ^bp<0,05 comparado com IRA persistente.

Observou-se também menores valores de cloreto urinário nos pacientes com IRA persistente quando comparados aos outros grupos nas primeiras 72

horas ($p < 0,05$). No dia 3, os valores de cloreto urinário foram significativamente menores em ambos os grupos de IRA, quando comparados aos pacientes sem IRA. Não foram observadas diferenças significativas entre os valores de fração de excreção de sódio e de ureia entre os grupos durante o período de estudo, exceto pelos valores de FeU no grupo IRA persistente mais baixos quando comparados aos pacientes sem IRA e com IRA transitória ($p < 0,05$) no dia 1. SIDu também não foi diferente entre os grupos durante o período de observação. O uso de diurético de alça foi similar entre os grupos durante o período.

O resultado do modelo linear misto para avaliar a influência das potenciais variáveis no IR renal foi descrito na tabela 9.

Tabela 9. Modelo linear misto para análise das variáveis que influenciam o IR renal

Parâmetro	Coeficiente	Erro padrão	IC 95%		p
			Limite inferior	Limite superior	
Idade (anos)	0,0018	0,0003	0,0011	0,0026	<0,01
IRA persistente	0,0485	0,1831	0,0120	0,0851	0,02
Lactato (mmol/l)	0,0108	0,0034	0,0039	0,0176	<0,01
Pressão de pulso (mmHg)	-0,0019	0,0007	-0,0034	-0,0004	0,01

Modelo incluiu sepse, SAPS 3, idade, cloreto sérico, uso de drogas vasoativa, pressão de pulso, frequência cardíaca, lactato, presença de injúria renal aguda de acordo com sua duração (efeitos fixos). Abreviações: IRA, injúria renal aguda.

Utilizando o IR renal como desfecho de interesse, foram incluídas as seguintes variáveis, como efeitos fixos: presença sepse, SAPS 3, idade, cloreto sérico, uso de drogas vasoativas, pressão de pulso, frequência cardíaca, lactato, presença de injúria renal aguda de acordo com sua duração (transitória ou persistente).

As únicas variáveis que demonstraram associação com o IR renal foram a pressão de pulso, lactato, presença de injúria renal aguda persistente e idade. Os níveis séricos de lactato e idade apresentaram associação positiva com o IR renal, enquanto a pressão de pulso apresentou uma associação negativa no modelo. Não foi observada associação entre o cloreto sérico e o IR renal ($p=0,868$).

Para avaliação da associação entre as variáveis que se mostraram estatisticamente significantes no modelo, uma matriz de *scatter plot* foi obtida (Figura 8).

Quando se avalia a associação entre as variáveis contínuas com o IR renal, percebe-se um discreto efeito da presença da injúria renal aguda na associação entre IR renal com a idade, e também na sua associação com lactato. Contudo, destaca-se, na avaliação entre IR renal e pressão de pulso, uma associação negativa entre as duas variáveis numa análise qualitativa, principalmente no contexto da injúria renal aguda.

Quando se avalia a correlação entre IR renal e pressão de pulso, através da correlação de Pearson, encontra-se uma associação negativa estatisticamente significativa entre as duas variáveis na presença da injúria renal aguda ($r: -0,186$; $p=0,02$), e ausência de correlação nos casos em que não ocorre a IRA ($r: -0,05$; $p=0,69$).

Para uma avaliação exploratória da associação negativa estatisticamente significativa entre IR renal e pressão de pulso em pacientes com injúria renal aguda, uma vez que esse comportamento já havia sido descrito em pacientes com choque circulatório e IRA (46), optamos por avaliar a associação entre pressão de pulso e IR renal conforme a presença de choque circulatório em pacientes com IRA.

Figura 8. Matriz de *scatter plot* com associação entre as variáveis presentes no modelo final para análise do IR renal conforme categoria da IRA

Abreviações: IR, Índice de resistividade renal; PP, pressão de pulso, IRA, injúria renal aguda.

Nesse grupo de pacientes, não foi observado diferenças significantes entre os valores de IR renal entre os pacientes com ($0,67 \pm 0,09$) ou sem

choque circulatório ($0,69 \pm 0,08$; $p=0,107$). No grupo dos pacientes com choque circulatório, os valores de pressão de pulso foram estatisticamente menores ($34 \text{ mmHg} \pm 6 \text{ mmHg}$) quando comparado aos pacientes sem choque circulatório ($36 \text{ mmHg} \pm 6 \text{ mmHg}$, $p=0,03$). Adicionalmente, dentre os pacientes com IRA, observou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa entre IR renal e pressão de pulso ($r: -0,429$; $p < 0,001$) nos pacientes com choque circulatório. Já no grupo dos pacientes sem choque circulatório, observou-se uma correlação positiva entre as duas variáveis ($r: 0,104$; $p=0,430$) (Figura 9).

Figura 9. Scatter plot entre IR renal e pressão de pulso conforme presença de choque circulatório em pacientes com IRA

Abreviações: PP, pressão de pulso; IR, índice de resistividade renal; Choque, choque circulatório

5. Discussão

Nesse estudo, os valores de IR renal foram significativamente maiores no grupo dos pacientes com IRA persistente, e apresentaram uma boa acurácia em prever IRA persistente nos pacientes com IRA na admissão na UTI. As variáveis que demonstraram associação com o IR renal no modelo linear misto foram a idade, a pressão de pulso, os níveis séricos de lactato e a presença de injúria renal aguda persistente. Dentre elas, destaca-se a associação negativa entre pressão de pulso e o IR renal, embora a correlação negativa entre as duas variáveis tenha se mantido apenas no subgrupo de pacientes com IRA que apresentavam choque circulatório. Não foi observado associação entre cloreto sérico e IR renal no modelo linear misto. A interação entre os fatores que podem influenciar o IR renal é complexo, e o entendimento do comportamento das associações entre essas variáveis é fundamental para interpretação correta do método.

Inicialmente, os pacientes incluídos no estudo foram caracterizados por um perfil de gravidade clínica moderado, com SAPS 3 médio de 47. Quando categorizados em grupos conforme a presença e reversibilidade da injúria renal aguda durante a evolução, os pacientes que desenvolveram IRA persistente apresentavam à admissão maiores valores de SAPS 3 quando comparado aos demais grupos. Adicionalmente, os pacientes com IRA persistente apresentaram maiores taxas de mortalidade hospitalar quando comparado aos demais grupos. Esses dados legitimam a compreensão atual de que a duração

e gravidade da injúria renal aguda estão associadas à intensidade da injúria e a maiores taxas de mortalidade (4).

A prevalência da injúria renal aguda foi bastante elevada durante o período do estudo (74%), com uma taxa de prevalência de IRA persistente igualmente elevada (44%). Esses dados são bastante similares a de alguns estudos clínicos na literatura com perfil de pacientes críticos semelhantes, em uso de ventilação mecânica e em choque circulatório (17, 50).

Quanto à etiologia da IRA, frequentemente multifatorial nos pacientes críticos (64), observou-se uma série de fatores de risco para desenvolvimento de IRA na nossa casuística. Embora não possamos afirmar, precisamente, que a etiologia da IRA fora secundária à presença do fator de risco identificado, faremos uma análise inferencial sobre uma possível associação. Adicionalmente à presença de choque circulatório, identificado como o fator de risco mais prevalente (41%), a utilização de contraste endovenoso esteve presente em 38,6% dos pacientes. Destes, a maioria dos pacientes (17%) apresentaram IRA transitória. Segundo dados norte-americanos, a IRA induzida por contraste já é considerada a terceira causa mais comum de IRA, sendo responsável por 11% dos casos (3, 47). As altas taxas de uso de contraste endovenoso na nossa casuística podem ser explicadas pelos altos índices de admissão de pacientes vítimas de politrauma (causa mais comum de admissão - 26%), que protocolarmente realizam tomografias computadorizadas com uso de contraste endovenoso como propedêutica armada para identificação de lesões potencialmente fatais decorrentes do trauma (65, 66). Esse perfil de pacientes politraumatizados também poderia explicar a presença da rabdomiólise como um fator de risco prevalente (10%

dos casos), em consonância com dados da literatura que trazem que a IRA induzida pela rabdomiólise correspondem a 5 a 10% dos casos, em diferentes cenários, como os de trauma (3). O terceiro fator de risco mais comum para desenvolvimento da IRA foi a presença de sepse (21,7%). sendo estatisticamente mais prevalente em pacientes que desenvolveram IRA persistente. Estudos recentes que avaliaram a reversibilidade da IRA em pacientes com IRA séptica evidenciaram uma evolução entre 50-60% para quadros de IRA persistentes (21), demonstrando que as IRAs sépticas parecem estar associadas a evoluções clínicas mais longas.

Mesmo com altas taxas de prevalência de IRA persistente (44%), apenas 13% dos pacientes que desenvolveram IRA durante a evolução na UTI apresentaram necessidade de terapia de substituição renal. Conforme dados de uma grande coorte epidemiológica multicêntrica (1), estimaria-se que 2/3 dos pacientes com IRA necessitariam de diálise durante sua evolução na UTI. Contudo, quando se analisa as características desses pacientes, 30% deles apresentavam doença renal crônica não-dialítica previamente à admissão e apresentavam a sepse como principal fator contribuinte. Nesse subgrupo de pacientes com IRA séptica, encontram-se dados de até 70% de necessidade de terapia de substituição renal (64). De modo contrário, os nossos dados referem-se a pacientes sem doença renal crônica prévia e com a sepse apenas como terceiro fator contribuinte para desenvolvimento de IRA (apenas 21,7% dos casos). Quando comparamos os nossos dados com estudos que avaliam o IR renal como preditor de IRA, que habitualmente excluem pacientes com doença renal crônica, a necessidade de TSR foi de apenas 38%, mesmo no cenário de IRA séptica (21). Adicionalmente, quando avaliamos os nossos

dados, um grande número de pacientes com IRA na admissão na UTI não foram incluídos na análise, pois já estavam em diálise ou apresentavam expectativa de iniciar a TSR em menos de 24 horas. Esse achado pode refletir uma política de TSR precoce adotada durante o cuidado dos pacientes, e pode ter influenciado as taxas de TSR observadas no estudo.

Os valores de IR renal apresentaram um comportamento bastante específico durante o estudo segundo a presença e evolução da IRA, e foram estatística e consistentemente maiores no grupo dos pacientes com IRA persistente, quando comparado aos demais grupos de pacientes sem IRA e com IRA transitória. Do ponto de vista fisiopatológico, como um dos principais determinantes renais do IR renal, a pressão capilar renal encontra-se elevada em situações de injúria renal aguda com alterações estruturais no compartimento túbulo-intersticial e aumento da resistência vascular renal (23). Assim, elevações na pressão capilar renal estão linearmente associadas a aumento dos valores de IR renal (35). Esse racional fisiopatológico encontra amparo nos dados, uma vez que os pacientes com IRA persistente (provavelmente com injúria renal instalada) apresentaram maiores valores de IR renal. De modo análogo, observou-se um comportamento semelhante do IR renal nos grupos dos pacientes sem IRA e com IRA transitória. Acredita-se que o comportamento transitório da IRA seja decorrente de apenas alterações funcionais reversíveis e não estruturais (17, 67, 68). Desse modo, o fato de não termos observado diferença entre os valores de IR renal nos pacientes sem IRA e com IRA transitória ratifica esse racional fisiopatológico e sugere que o IR renal pode ser uma ferramenta interessante para determinar a reversibilidade da IRA.

Dessa forma, quando se avalia a acurácia do IR renal em prever IRA persistente em pacientes com IRA na admissão, observa-se que o IR renal apresentou um bom desempenho na nossa casuística. Esses dados estão consonantes com os presentes em análises metanalíticas recentes (4), e podem consolidar a ferramenta para esse intuito. Paradoxalmente, a acurácia do IR renal em prever IRA persistente quando avaliados todos os pacientes (com e sem IRA na admissão) foi apenas limitada, embora existam dados sugerindo essa associação (30, 49).

Poderia-se arguir sobre a utilização dos índices ou dos eletrólitos urinários para o fim de predição de reversibilidade da IRA, uma vez que alguns autores julgam que a capacidade dessas ferramentas em distinguir entre IRA estrutural e funcional poderia trazer implicações sobre a inferência de reversibilidade da IRA (14, 15). Contudo, os valores de FeNa e FeU observados não apresentaram diferenças significativas entre os diferentes grupos, e foram persistentemente baixos durante todo o período, menores que 1% e 35%, respectivamente, inclusive com menores valores de FeU nos pacientes com IRA persistente. Da mesma forma, quando analisamos os eletrólitos urinários, embora a diminuição da excreção de sódio urinário tenha sido marcante nos pacientes com IRA persistente, ela apenas foi estaticamente significativa após 24 horas da injúria. Já o cloreto urinário, que embora também tenha apresentado redução expressiva nos pacientes com IRA durante o período de observação, somente apresentou redução discriminatória estatisticamente significativa nos pacientes com IRA persistente apenas nos dias 1 e 2. Dessa forma, embora os eletrólitos urinários apresentem um padrão específico denotando diminuição de sua excreção renal nos pacientes com

IRA, não conseguimos observar um comportamento que pudesse prever o comportamento da IRA conforme evolução do tempo na nossa casuística.

Dessa forma, frente às possíveis ferramentas que poderíamos utilizar para prever reversibilidade da IRA, concluímos nessa análise, que o IR renal parece ser uma ferramenta acurada para predição de IRA persistente em pacientes com IRA.

Assim, torna-se ainda mais relevante o entendimento completo dos fatores que pode influenciar o IR renal em pacientes críticos. Nessa conjuntura, os dados provenientes do nosso modelo linear misto trazem informações relevantes à discussão. No modelo, avaliamos a influência das variáveis sabidamente associadas ao IR renal e aquelas que apresentavam evidente substrato fisiopatológico para influenciar o método. Dessa forma, a presença sepse, SAPS 3, idade, cloreto sérico, uso de drogas vasoativas, pressão de pulso, frequência cardíaca, lactato e presença de injúria renal aguda conforme sua reversibilidade foram incluídas no modelo. Como resultado final, apenas idade, lactato, pressão de pulso e presença de injúria renal aguda persistente se associaram a variações de IR renal.

A associação entre injúria renal aguda e IR renal observada no modelo apresenta forte racional fisiopatológico, refletindo as alterações estruturais da injúria renal nos compartimentos túbulo-intersticiais e vasculares e consequente aumento nos valores de pressão capilar renal (35). Esse achado é consonante com robusta associação descrita entre as duas variáveis na literatura (4, 31).

Já a associação positiva entre idade e IR renal, observada no modelo, reflete potencialmente as alterações vasculares provenientes do

envelhecimento, com perda da complacência dos grandes vasos e aumento da impedância aórtica. Uma vez que estas são umas das variáveis determinantes sistêmicas do IR renal, com impacto direto nas velocidades de fluxo sistólico das arteríolas renais, a associação observada no modelo encontra amplo substrato fisiopatológico, e é corroborado por extenso corpo de evidências em estudos clínicos (25, 33, 38, 41, 69).

Em relação à associação positiva de IR renal e lactato, à nossa luz, trata-se do primeiro estudo evidenciando essa associação. Quando observamos o comportamento do lactato sérico, não encontramos diferenças entre os seus valores conforme as categorias de injúria renal aguda durante o período de observação, embora tenha sido evidenciado valores medianos de lactato maiores no grupo dos pacientes com IRA persistente. Adicionalmente, observa-se nesse grupo, do ponto de vista físico-químico, maiores valores de SIG, com menores valores de SBE, sem diferença nos valores de SIDa e sem acidemia, quando comparado aos demais grupos. Essa análise do *milieu* metabólico acidobásico se faz necessária, pois a acidemia decorrente do aumento do SIG por acúmulo de ácidos fixos devido a disfunção renal, adicionalmente aos maiores valores medianos de lactato, poderiam comprometer as propriedades vasculares da circulação periférica e reatividade vascular (70), levando a vieses na interpretação da influência do lactato sobre o IR renal. Dessa forma, nossos dados sugerem que podemos avaliar o lactato como um marcador de gravidade clínica isolado. Assim, a associação positiva entre o IR renal e o lactato poderia denotar que altos valores de IR renal podem estar associados a maior gravidade clínica. Esses dados são corroborados por descrição recente de associação independente do IR renal

com mortalidade na UTI em pacientes com altos valores de IR renal mensurados no momento do diagnóstico de IRA (34).

Interessantemente, outra variável presente no modelo final que se associava ao IR renal, foi a pressão de pulso. A associação entre essas variáveis é muito bem descrita na literatura, nas quais aumentos na pressão de pulso levam a maiores valores de IR, principalmente no contexto de voluntários saudáveis e pacientes com hipertensão arterial (35). A pressão de pulso é sabidamente conhecida como um dos principais determinantes do IR renal, mormente devido sua influência direta sobre os valores de velocidade de fluxo sistólico das arteríolas renais. Contudo, a associação observada no nosso modelo entre as duas variáveis foi negativa. Conforme nossos resultados, esse associação ocorreu principalmente nos pacientes com injúria renal aguda, haja vista correlação negativa estatisticamente significativa observada entre as duas variáveis apenas nesse contexto. Embora esse seja um resultado não esperado, a associação entre IR renal e pressão de pulso em pacientes críticos ainda não é completamente elucidada.

Recentemente, um estudo que avaliou a responsividade a fluidos em pacientes críticos com choque circulatório, evidenciou que aumentos na pressão de pulso decorrentes da expansão volêmica se correlacionavam com menores valores de IR renal. Os autores concluem que aumento na pressão de pulso levaria a diminuição do IR renal devido a melhora da perfusão renal em pacientes com choque circulatório e com oligúria (46).

Assim, quando avaliamos os nossos dados, considerando apenas os pacientes com IRA, observamos menores valores de pressão de pulso nos pacientes com choque circulatório quando comparado aos pacientes sem

choque circulatório. Da mesma forma, observamos nos pacientes com choque circulatório uma correlação negativa estatisticamente significativa entre IR renal e a pressão de pulso.

Embora os valores de IR renal não tenham sido diferente entre os grupos com ou sem choque circulatório, esse é um achado bastante relevante. Do ponto de vista fisiológico, a pressão de pulso é resultado da interação entre função cardíaca e da complacência dos grandes vasos (23). Dessa forma, em situações de complacência vascular mantida, o comprometimento da função cardíaca, como no choque circulatório por exemplo, poderia levar a diminuição da pressão de pulso. Assim, poderia-se arguir que a presença de choque circulatório poderia levar a diminuição da pressão de pulso e consequentemente da pressão de perfusão renal, levando a vasoconstrição arteriolar reflexa por mecanismos tubuloglomerulares, com aumento do IR renal, gerando uma hipótese explanatória para os nossos achados que evidenciara uma correlação negativa entre IR renal e pressão de pulso nesse contexto.

Embora se possa argumentar que os mecanismos tubuloglomerulares podem estar comprometidos na vigência da injúria renal aguda, e não responsivos à diminuição da pressão de perfusão renal, vale lembrar que os valores baixos de fração de excreção de sódio observados nos pacientes com IRA nossos dados poderiam denotar uma função tubular global preservada. Paradoxalmente, quando observamos os pacientes sem choque circulatório, evidenciamos uma correlação positiva entre IR renal e pressão de pulso, como habitualmente relatado na literatura (33).

Não foi observada associação entre cloreto sérico e IR renal no modelo final. Embora o cloreto sérico tenha uma relevância fisiológica importante na determinação da resistência vascular renal através da despolarização das células musculares lisas das arteríolas renais (54, 71, 72), a magnitude dessa associação não parece ser mensurável clinicamente pelo IR renal segundo os nossos dados.

Dois pontos se fazem relevantes na interpretação da falta de associação observada entre IR renal e o cloreto sérico na nossa casuística. O primeiro refere-se a associação entre IR renal e resistência vascular renal. Vale ressaltar que a vasoconstrição das arteríolas renais é apenas um dos determinantes do IR renal, dentre uma série de fatores sistêmicos e renais. Assim, embora alterações na resistência arterial renal possam modular o IR renal (23), uma série de outras variáveis também são capazes de influenciá-lo, como a pressão de pulso, impedância aórtica idade e frequência cardíaca. Dessa forma, é improvável que se consiga, em pacientes críticos, controlar todas as demais variáveis que poderiam influenciar o IR renal para uma análise isolada de um fator determinante específico. Isso poderia justificar a grande heterogeneidade dos achados relacionados a associação do IR renal com resistência vascular renal (4), tornando-o apenas uma ferramenta de acurácia moderada para essa avaliação.

O segundo ponto tange a associação entre cloreto sérico e resistência vascular renal. O tônus vascular renal sofre influência de uma série de variáveis, que incluem a pressão de perfusão renal, atividade do sistema nervoso simpática, regulações parácrinas com substâncias vasoativas e mecanismos de feedback tubuloglomerular (45). Assim, ainda que o cloreto

sérico consiga influenciar o tônus vascular renal, ele seria apenas um fator a fazê-lo, dentro de uma complexa miríade de tantos outros, sendo incerto que se consiga avaliar a intensidade de seu efeito em pacientes críticos. Recentemente, alguns ensaios clínicos randomizados ratificam essa impressão, não evidenciando associação de infusão de soluções ricas em cloreto com desfechos clínicos robustos, como injúria renal aguda perioperatória em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (73) e IRA em pacientes críticos (74).

5.1. Limitações

O estudo possui uma série de limitações e devem ser consideradas para avaliar a relevância dos achados. Primeiro, foi um estudo unicêntrico observacional com população heterogênea e os achados podem não ter devida validação externa. Segundo, os dados referentes à infusão exógena de cloreto não foram avaliados, embora habitualmente a infusão de soluções ricas em cloreto não constituísse a prática diária observada na UTI na qual os dados foram coletados. Terceiro, como utilizamos critérios de exclusão bastante rigorosos, mas necessários para o devido controle das variações pré-analíticas para uma análise robusta do IR renal, pode ter ocorrido certo viés de seleção na inclusão dos pacientes, o que pode comprometer a reprodutibilidade dos nossos achados na população geral de pacientes críticos

6. Conclusão

Nessa tese, identificamos uma série de fatores sistêmicos e renais que podem influenciar a variabilidade do índice de resistividade renal ao Doppler em pacientes críticos, como a idade, a pressão de pulso, os níveis séricos de lactato e a presença de injúria renal aguda persistente. Adicionalmente, os pacientes com IRA persistente apresentaram valores de IR renais consistentemente mais elevados quando comparados com os pacientes sem IRA ou com IRA transitória durante o estudo. O IR renal mostrou-se uma ferramenta acurada em avaliar a evolução da injúria renal aguda em pacientes críticos. À despeito do substrato fisiopatológico evidenciando a importância do cloreto sérico no tônus vascular renal, não foi evidenciado influência do cloreto sérico no IR renal.

Dessa forma, embora o IR renal seja uma ferramenta não invasiva, de fácil aplicabilidade, reprodutível e com boa acurácia para prever a reversibilidade da IRA em pacientes críticos, faz-se necessário uma atenta análise pré-analítica de todos os fatores que podem influenciar em sua variabilidade no contexto de pacientes críticos.

Assim, os achados desse estudo trazem significativa relevância ao tema, uma vez que ratificam a existência de fatores determinantes já consolidados do IR renal, e trazem à luz novas hipóteses sobre a influência da doença crítica sobre o método.

7. Sugestão para trabalhos futuros

No nosso estudo, o IR renal mostrou-se uma ferramenta acurada para predição de reversibilidade da IRA em pacientes críticos. Contudo, identificou-se uma série de fatores que podem trazer variabilidade aos valores de IR renal e, por conseguinte, comprometer sua acurácia na população geral de pacientes críticos. Dessa forma, surge como área de pesquisas futuras, a construção do conhecimento sobre a identificação das características de pacientes que podem se beneficiar com maior acurácia da utilização desse método ultrassonográfico.

Referências*

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
2. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive care medicine*. 2017.
3. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9843):756-66.
4. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015;30(3):629-35.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):c179-84.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R31.
7. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal problems in the critically ill cancer patient. *Current opinion in critical care*. 2008;14(6):635-46.
8. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(3):672-9.

* De acordo com Estilo Vancouver.

9. Mandelbaum T, Lee J, Scott DJ, Mark RG, Malhotra A, Howell MD, et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive care medicine*. 2013;39(3):414-9.
10. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international*. 1985;28(5):830-8.
11. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2011;15(4):R172.
12. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R82.
13. Maciel AT, Park M, Macedo E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):31.
14. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(1):5-14.
15. Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(9):1610-3.
16. Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contributions to nephrology*. 2010;165:39-45.

17. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):68-76.
18. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingear E, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Critical care (London, England)*. 2013;17(2):R56.
19. Schneider AG, Bellomo R. Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on. *Crit Care.* 2013;17(3):141.
20. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, et al. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock (Augusta, Ga)*. 2012;38(6):592-7.
21. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2012;16(5):R165.
22. Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho AL, Dinic M, Baulieu M, et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva anestesiologica.* 2014;80(12):1273-81.
23. Di Nicolo P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 21: 359-366
24. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and

plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012;256(1):18-24.

25. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1797-806.

26. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):115-24.

27. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2002;39(2 Pt 2):699-703.

28. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(1):148-55, 55.e1-3; discussion 55.

29. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(6):410-7.

30. Le Dorze M, Bougle A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock (Augusta, Ga)*. 2012;37(4):360-5.

31. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology*. 1991;179(2):425-8.

32. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of

resistive index with biopsy findings. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;154(6):1223-7.

33. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel)*. 2016;3(3-4):172-8.

34. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(3):242-51.

35. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med*. 2015;10(8):893-905.

36. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaud E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive care medicine*. 2007;33(9):1557-62.

37. O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(5):915-7.

38. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu YP, Gu YM, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *American journal of hypertension*. 2015;28(4):535-45.

39. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;63(1):136-42.

40. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Critical ultrasound journal*. 2015;7(1):24.
41. Stea F, Sgro M, Faita F, Bruno RM, Cartoni G, Armenia S, et al. Relationship between wave reflection and renal damage in hypertensive patients: a retrospective analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(12):2418-24.
42. Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, Mohseni R, Sernerl GG. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *American journal of hypertension*. 1996;9(5):461-6.
43. Modesti PA, Ferrari A, Bazzini C, Boddi M. Time sequence of autonomic changes induced by daily slow-breathing sessions. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2015;25(2):95-104.
44. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(2):419-24.
45. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiological reviews*. 1996;76(2):425-536.
46. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, Pasquier P, Brasseur A, Taccone FS, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:250.

47. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(5):930-6.
48. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney international*. 2002;62(5):1539-49.
49. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *British journal of anaesthesia*. 2011;107(6):891-8.
50. Schnell D, Camous L, Guyomarc'h S, Duranteau J, Canet E, Gery P, et al. Renal perfusion assessment by renal Doppler during fluid challenge in sepsis. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1214-20.
51. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive care medicine*. 2014;40(12):1897-905.
52. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *The American journal of physiology*. 1989;256(1 Pt 2):F152-7.
53. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1998;32(6):1066-70.

54. Jensen BL, Ellekvist P, Skott O. Chloride is essential for contraction of afferent arterioles after agonists and potassium. *The American journal of physiology*. 1997;272(3 Pt 2):F389-96.
55. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
56. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC nephrology*. 2013;14:235.
57. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR American journal of roentgenology*. 2003;180(4):885-92.
58. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care medicine*. 2005;31(10):1345-55.
59. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
60. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1992;120(5):713-9.

61. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1983;61(12):1444-61.
62. Boucquemont J, Heinze G, Jager KJ, Oberbauer R, Leffondre K. Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. BMC nephrology. 2014;15:45.
63. Leffondre K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2015;30(8):1237-43.
64. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(3):431-9.
65. Long B, April MD, Summers S, Koyfman A. Whole body computed tomography versus selective radiological imaging strategy in trauma: An evidence-based clinical review. The American journal of emergency medicine. 2017.
66. Mistral T, Brenckmann V, Sanders L, Bosson JL, Ferretti G, Thony F, et al. Clinical Judgment Is Not Reliable for Reducing Whole-body Computed Tomography Scanning after Isolated High-energy Blunt Trauma. Anesthesiology. 2017.
67. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. Radiology. 1991;179(2):419-23.

68. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Annals of internal medicine*. 2002;137(9):744-52.
69. Lin ZY, Wang LY, Yu ML, Dai CY, Chen SC, Chuang WL, et al. Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. *Abdominal imaging*. 2003;28(2):230-2.
70. Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Critical care research and practice*. 2013;2013:654708.
71. Gordienko DV, Clausen C, Goligorsky MS. Ionic currents and endothelin signaling in smooth muscle cells from rat renal resistance arteries. *The American journal of physiology*. 1994;266(2 Pt 2):F325-41.
72. Takenaka T, Kanno Y, Kitamura Y, Hayashi K, Suzuki H, Saruta T. Role of chloride channels in afferent arteriolar constriction. *Kidney international*. 1996;50(3):864-72.
73. McIlroy D, Murphy D, Kasza J, Bhatia D, Wutzlhofer L, Marasco S. Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: the LICRA pragmatic controlled clinical trial. *Intensive care medicine*. 2017.
74. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-10.

APÊNDICE A. Metodologia para análise e mensuração das variáveis laboratoriais e valores de referência

Variáveis	Metodologia	Valor de referência
Sódio sérico	Eletrodo ion-seletivo	135 - 140 mEq/l
Potássio sérico		3,5 - 5,0 mEq/L
Cálcio iônico sérico		1,12 - 1,32 mmol/L
Cloreto sérico		98 - 107 mEq/l
Sódio urinário		40 - 220 mEq/l
Potássio urinário		25 - 125 mEq/L
Cloreto urinário		110 - 250 mEq/d
Albumina sérica	Ensaio colorimétrico	3,4 - 3,9 g/dL
Fósforo sérico	Molibdato Ultravioleta	0,87 - 1,45 mmol/L
Magnésio sérico	Método Colorimétrico de ponto de viragem (azul de xilidilo)	0,65 – 1,05 mmol/l
Ureia sérica	Cinético ultravioleta, através da ação da urease	10 - 50 mg/dL
Ureia urinária	Teste cinético com urease e glutamato desidrogenase	847 - 2967 mg/dL
Creatinina sérica	Ensaio colorimétrico cinético baseado no método Jaffé	Homem:0,70-1,20 mg/dL Mulher:0,50-0,90 mg/dL
Creatinina urinária		Homens: 0,39-2,59 g/L Mulheres:0,28-2,17 g/L
Gasometria arterial	Membrana de íon-seletivo	-
Lactato	Enzimático colorimétrico	0,5 – 2,2 mmol/L