

# Perfil epidemiológico de injúria renal aguda em pacientes críticos admitidos em unidades de terapia intensiva: uma coorte brasileira prospectiva

Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort

## Autores

Antônio José Inda-Filho<sup>1\*</sup> 

Heitor Siqueira Ribeiro<sup>1,2</sup> 

Edilene Almeida Vieira<sup>1</sup>

Aparecido Pimentel Ferreira<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário ICESP, Brasília, Distrito Federal, DF, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, DF, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** A injúria renal aguda (IRA) é uma síndrome frequente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) e está associada a negativos desfechos clínicos. O objetivo do presente estudo foi conhecer o perfil epidemiológico de pacientes com IRA admitidos em UTIs. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva, realizado em três UTIs do Distrito Federal, Brasil. Entre o período de outubro/2017 e dezembro/2018, 8.131 pacientes foram incluídos na coorte. A IRA foi definida de acordo com o critério KDIGO. Os principais desfechos avaliados foram o desenvolvimento de IRA e mortalidade dentro de 28 dias de internação. **Resultados:** Dos 8.131 pacientes acompanhados, 1.728 desenvolveram IRA (21,3%). Dos 1.728 pacientes com IRA, 1.060 (61,3%) desenvolveram o estágio 1, já os estágios 2 e 3 representaram 154 (8,9%) e 514 (29,7%), respectivamente. Destes, um total de 459 (26,6%) realizou terapia renal substitutiva. A mortalidade observada foi de 25,7% para aqueles com IRA e 4,9% para os não IRA. **Discussão:** Os pacientes com IRA, comparados aos não IRA, apresentaram maior mortalidade. Da mesma forma, entre os pacientes com IRA, os estágios superiores estiveram associados à maior ocorrência de óbito. A incidência de IRA (21,3%) e mortalidade (25,7%) em nosso estudo está em consonância com a maior meta-análise já conduzida, na qual foram observadas incidência e mortalidade de 21,6 e 23,9%, respectivamente. Esses achados confirmam a importância de se estabelecer a diretriz KDIGO para definição e manejo da IRA em UTIs brasileiras.

**Descritores:** Lesão Renal Aguda; Unidades de Terapia Intensiva; Epidemiologia; Nefrologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) is a frequent syndrome affecting patients admitted to intensive care units (ICU), and it is associated with poor clinical outcomes. The aim of the present study was to understand the epidemiological profile of patients with AKI admitted to ICUs. **Methods:** Prospective cohort study, carried out in three ICUs in the Federal District, Brazil. Between October/2017 and December/2018, 8,131 patients were included in the cohort. AKI was defined according to the KDIGO criteria. The main outcomes assessed were AKI development and mortality within 28 days of hospitalization. **Results:** Of the 8,131 patients followed up, 1,728 developed AKI (21.3%). Of the 1,728 patients with AKI, 1,060 (61.3%) developed stage 1, while stages 2 and 3 represented 154 (8.9%) and 514 (29.7%), respectively. Of these, 459 (26.6%) underwent renal replacement therapy. The mortality was 25.7% for those with AKI, and 4.9% for those without AKI. **Discussion:** Patients with AKI had higher mortality rates when compared to those without AKI. Likewise, among patients with AKI, higher disease stages were associated with higher death occurrences. AKI incidence (21.3%) and mortality (25.7%) in our study is in line with the largest meta-analysis ever conducted, in which incidence and mortality of 21.6 and 23.9% were observed, respectively. These findings confirm the importance of establishing the KDIGO guideline for the definition and management of AKI in Brazilian ICUs.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Intensive Care Units; Epidemiology; Nephrology.

Data de submissão: 25/08/2020.

Data de aprovação: 07/12/2020.

## Correspondência para:

Antônio José Inda-Filho.

E-mail: indafilho@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0191>



## INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma síndrome frequente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) e está associada ao aumento do tempo de internação, elevado custo para o sistema de saúde e à alta mortalidade.<sup>1-3</sup>

A maioria dos estudos epidemiológicos de IRA foram realizados na América do Norte, Europa e Ásia, portanto temos pouca informação na América Latina.<sup>4,5</sup> Parece que os desfechos percebidos em pacientes com IRA em países desenvolvidos são diferentes quando comparado aos de países subdesenvolvidos.<sup>6</sup> No Brasil, também há poucos estudos, sendo que os poucos existentes apresentam desenhos retrospectivos ou com amostra pouco representativa.<sup>7,8</sup>

Uma melhor compreensão do perfil epidemiológico de IRA no Brasil poderia abrir campo para uma série de investigações, de modo a melhor entender a sua relação com o tempo de internação, hospitalização e mortalidade, além de possibilitar reduções de custos no sistema de saúde. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi conhecer o perfil epidemiológico de pacientes com IRA admitidos em UTIs no Distrito Federal, Brasil.

## MÉTODOS

### DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional de coorte prospectiva, realizado em pacientes críticos admitidos em três UTIs de hospitais terciários no Distrito Federal durante o período de outubro/2017 a dezembro/2019. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário ICESP (nº. 3.608.561). Os pacientes elegíveis foram aqueles com idade  $\geq 18$  anos. Foram excluídos aqueles recebendo diálise, com doença renal crônica em terapia renal substitutiva (TRS), transplantados renais e com internação  $<48$  horas. Adotou-se as recomendações STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).<sup>9</sup>

### COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados dos registros eletrônicos dos pacientes por uma equipe previamente treinada, conduzida por uma enfermeira especialista em pesquisa clínica (EAV). Todos os dados foram coletados no momento da admissão na UTI e diariamente. A coleta incluiu as características basais dos pacientes,

comorbidades (hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, câncer, doença arterial coronariana, DPOC, cirrose e outras), categorias clínicas de internação na UTI (pneumológico, sepse, cirúrgico, cardiovascular, gastrointestinal, infectológico, neurológico, ortopédico, oncológico, distúrbio ácido-básico e hidroeletrólítico e outros), creatinina sérica e escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) para avaliação da severidade clínica e risco de mortalidade.

Durante o acompanhamento, as seguintes variáveis foram observadas: desenvolvimento de IRA; necessidade de TRS; utilização de ventilação mecânica; administração de droga vasoativa ou antibiótico nefrotóxico; tempo de permanência no hospital e UTI; e desfecho clínico (óbito, alta e transferência).

### DEFINIÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DA IRA

Todos os pacientes admitidos e elegíveis foram acompanhados por 28 dias nas UTIs, em outra unidade de internação ou até algum desfecho, como alta hospitalar, morte ou transferência. A IRA foi definida de acordo com o critério proposto pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),<sup>10</sup> sendo estes: incremento na creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL dentro de 48 horas ou  $\geq 50\%$  nos primeiros 7 dias comparado à creatinina de admissão na UTI. Os pacientes diagnosticados com IRA foram estratificados de acordo com o KDIGO: 1) incremento na creatinina sérica de 1,5 a 1,9 vezes ou 0,3 mg/dL; 2) 2,0 a 2,9 vezes; e 3)  $\geq 3,0$  vezes o valor baseline ou a creatinina sérica  $\geq 4,0$  mg/dL ou início de TRS. O débito urinário não foi utilizado para diagnóstico e estratificação da IRA por causa das dificuldades apresentadas na coleta e do apontamento pelo pessoal técnico das UTIs.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma estatística descritiva foi realizada por meio dos valores de média, desvio-padrão e frequência. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para testar a normalidade dos dados. Para comparação das variáveis contínuas entre os grupos com e sem IRA, aplicou-se o teste t de Student independente. Para as variáveis categóricas e frequências, utilizou-se o teste qui-quadrado. O nível de significância estabelecido foi de 95%. Foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## RESULTADOS

Um total de 8.131 pacientes foi admitido e acompanhado por um período de  $9.3 \pm 16.1$  dias nas UTIs. A tabela 1 demonstra as características de admissão dos pacientes inseridos na coorte.

A quantidade de pacientes que desenvolveu IRA nos primeiros 7 dias de internação foi de 1.728 (21,3%). A creatinina de admissão dos pacientes que desenvolveram IRA foi  $1.55 \pm 1.76$  mg/dL; maior, quando comparada à daqueles que não desenvolveram IRA. Duas ou mais comorbidades foram observadas em 35,2% dos pacientes admitidos.

De acordo com o SAPS 3, pacientes que apresentaram IRA tinham índice preditivo de mortalidade maior que aqueles sem IRA ( $25.8 \pm 20.8$  vs.  $16.7 \pm 15.8$ ;  $p < 0.001$ ).

Na Tabela 2, observa-se as variáveis acompanhadas e desfechos clínicos durante o período de internação nas UTIs.

Os pacientes que desenvolveram IRA apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial (64,3%) e diabetes (35%), assim como maior utilização de droga vasoativa (17,0% vs. 4,3%;  $p < 0.001$ ) e ventilação mecânica (27,8% vs. 6,5%;  $p < 0.001$ ).

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DE ADMISSÃO DA AMOSTRA (N = 8131)

Variáveis	Total (n = 8131)	IRA (n = 1728)	Sem IRA (n = 6403)	p
Quantidade de pacientes	8131 (100%)	1728 (21.3%)	6403 (78.7%)	<0.001
Idade (anos)	$66.0 \pm 19.0$	$70.4 \pm 16.3$	$64.9 \pm 19.5$	<0.001
Feminino	4254 (52.3%)	855 (49.5%)	3399 (53.1%)	0.008
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão	4363 (53.7%)	1111 (64.3%)	3252 (50.8%)	<0.001
Diabetes	2272 (27.9%)	604 (35.0%)	1668 (26.1%)	<0.001
Insuficiência cardíaca	501 (6.2%)	234 (12.2%)	328 (4.9%)	<0.001
Câncer	937 (11.5%)	207 (12.0%)	730 (11.4%)	0.504
Doença arterial coronariana	830 (10.2%)	225 (13.0%)	605 (9.4%)	<0.001
DPOC	385 (4.7%)	97 (5.6%)	288 (4.5%)	0.053
Cirrose	81 (1.0%)	19 (1.1%)	62 (1.0%)	0.626
<b>Categorias de admissão na UTI</b>				
Pneumológico	1229 (15.1%)	253 (15.1%)	968 (15.1%)	0.989
Sepse	829 (10.2%)	224 (13.0%)	605 (9.4%)	<0.001
Cirúrgico	1783 (20.6%)	223 (12.9%)	878 (13.7%)	0.384
Cardiovascular	1176 (14.5%)	352 (20.4%)	824 (12.9%)	<0.001
Gastrointestinal	282 (7.2%)	97 (5.6%)	485 (7.6%)	0.005
Infectológico	427 (5.3%)	50 (2.9%)	377 (5.9%)	<0.001
Neurológico	1113 (13.7%)	215 (12.4%)	898 (14.0%)	0.089
Ortopédico	130 (1.6%)	21 (1.2%)	109 (1.7%)	0.152
Oncológico	53 (0.7%)	11 (0.6%)	42 (0.7%)	0.929
DHAB	153 (1.9%)	21 (1.2%)	132 (2.1%)	0.022
Outros	1338 (16.5%)	253 (14.6%)	1085 (16.9%)	0.022
Creatinina de admissão (mg/dL)	$1.16 \pm 1.03$	$1.55 \pm 1.76$	$1.05 \pm 0.68$	<0.001
SAPS 3 score	$18.6 \pm 17.4$	$25.8 \pm 20.8$	$16.7 \pm 15.8$	<0.001

DHAB = Distúrbios hidroeletrólitos e ácido básicos; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS 3 = escore fisiológico agudo simplificado; IRA = injúria renal aguda; UTI = unidade de terapia intensiva.

**TABELA 2** VARIÁVEIS ACOMPANHADAS E DESFECHOS CLÍNICOS DURANTE A INTERNAÇÃO (N = 8131)

Variáveis	Total (n = 8131)	IRA (n = 1728)	Sem IRA (n = 6403)	p
Terapia renal substitutiva	-	459 (26.6%)	-	-
<b>Estágios de IRA</b>				
IRA Estágio 1	-	1060 (61,3%)	-	-
IRA Estágio 2	-	154 (8,9%)	-	-
IRA Estágio 3	-	514 (29,7%)	-	-
<b>Desfecho clínico</b>				
Óbito	755 (9.3%)	444 (25.7%)	311 (4.9%)	<0.001
Alta	7314 (90.0%)	1263 (73.1%)	6051 (94.5%)	<0.001
Transferência	62 (0.7%)	21 (1.2%)	41 (0.6%)	
Antibiótico nefrotóxico	4108 (50.5%)	1047 (60.6%)	3061 (47.8%)	<0.001
Droga vasoativa	570 (7.0%)	294 (17.0%)	276 (4.3%)	<0.001
Ventilação mecânica	897 (11.0%)	480 (27.8%)	417 (6.5%)	<0.001
Permanência na UTI (dias)	9.3±16.1	14.5±23.2	7.9±13.3	<0.001
Permanência no hospital (dias)	12.0±16.4	15.8±19.1	11.1±15.6	<0.001

IRA = injúria renal aguda; UTI = unidade de terapia intensiva.

O tempo de permanência na UTI foi maior para os pacientes que desenvolveram IRA (14.5±23.2 *vs.* 7.9±13.3; *p* < 0.001) e no hospital (15.8±19.1 *vs.* 11.1±15.6; *p* < 0.001).

Etiologicamente, 224 pacientes com IRA apresentavam sepse (13,0%). Outros 253 pacientes (15,1%) tinham uma causa pneumológica, sendo pneumonia a mais prevalente. Ainda, 1.047 dos pacientes com IRA (60,6%) faziam uso de antibiótico nefrotóxico.

Dos 1.728 pacientes com IRA, 1.060 (61,3%) desenvolveram o estágio 1, já os estágios 2 e 3 representaram 154 (8,9%) e 514 (29,7%), respectivamente. Um total de 459 (26,6%) realizaram TRS, sendo a modalidade convencional a mais utilizada (61,2%). Na Figura 1 é possível identificar a mortalidade de acordo com os estágios da IRA.

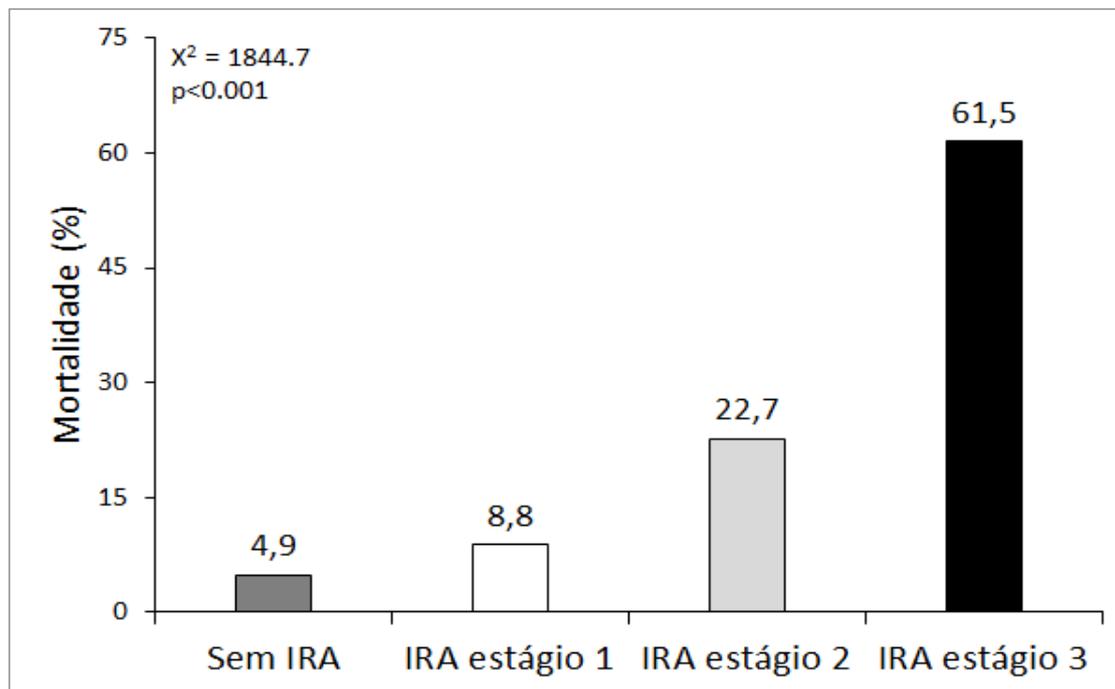
À medida que se aumentou o estágio da IRA, ocorreu aumento da mortalidade. A mortalidade foi significativamente maior naqueles pacientes com IRA *versus* sem IRA (*p* < 0.001).

## DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo demonstram a gravidade clínica de pacientes críticos internados em UTIs e que desenvolveram IRA. Identificou-se que esses pacientes são mais velhos, apresentam maior número de comorbidades e têm a sepse e a patologia cardiovascular como principais categorias de admissão. Adicionalmente, os

pacientes com IRA permaneceram mais tempo internados em hospital e UTI, utilizaram mais antibióticos nefrotóxicos e droga vasoativa, bem como necessitaram de ventilação mecânica, demonstrando maior gravidade quando comparado aos pacientes que não desenvolveram IRA. É importante salientar que, dentre os pacientes que desenvolveram IRA, mais de 60% estavam em uso de antibióticos nefrotóxicos. Mesmo com todo o avanço tecnológico, a infecção hospitalar continua sendo uma causa para as altas taxas de morbimortalidade em todo o mundo e, infelizmente, a resistência bacteriana resultante do uso indiscriminado de antibióticos é um sério problema. Não realizamos análise específica, neste estudo, quanto às razões do uso elevado desses antibióticos e o impacto para o desenvolvimento de IRA, o que será mais bem explorado em outras publicações.

Por fim, confirmando a nossa hipótese, pacientes com IRA apresentaram maior mortalidade, e, semelhante a Hoste e colaboradores,<sup>11</sup> observou-se um aumento gradual na mortalidade com o incremento de severidade nos estágios da IRA. A IRA é um frequente e importante problema em pacientes críticos, e a sua prevalência vem aumentando consideravelmente, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, a ponto de se tornar um problema de saúde pública.<sup>3,12</sup> A maioria dos estudos epidemiológicos publicados é de países desenvolvidos, mas representa somente 15% da população mundial.<sup>4</sup> A incidência

**Figura 1.** Mortalidade de acordo com a Injúria Renal Aguda.

mundial de IRA foi analisada numa meta-análise com 312 estudos. Destes, 154 (130 em adultos e 24 em crianças) totalizaram mais de 3,5 milhões de pacientes, e a incidência de IRA por critério KDIGO foi de 23,2%. Nos outros 158 estudos, diferentes critérios de definição para IRA foram utilizados. A América do Sul teve 11 estudos incluídos, todos brasileiros: 8 retrospectivos, 2 prospectivos, 1 post-hoc, e apenas 6 adotaram a definição KDIGO.<sup>4</sup>

A definição KDIGO para diagnóstico de IRA vem sendo adotada como consenso estabelecido por experts mundialmente.<sup>4,13</sup> Apesar disso, muitos médicos intensivistas brasileiros continuam a adotar outras diretrizes.<sup>13</sup> A incidência de IRA (21,3%) e mortalidade (25,7%) em nosso estudo está em consonância com a meta-análise conduzida pelo Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology,<sup>4</sup> na qual foram observadas incidência e mortalidade de 21,6 e 23,9%, respectivamente. Esses achados confirmam a importância de se estabelecer a diretriz KDIGO para definição e manejo da IRA em UTIs brasileiras.

Com base no nosso levantamento realizado na literatura, este é o maior estudo de coorte prospectivo da América Latina para avaliação do evento IRA em UTIs utilizando o critério KDIGO para diagnóstico e classificação. No Distrito Federal, local onde

a amostra foi coletada, há alta concentração de habitantes oriundos de outros estados e outras regiões do país; sendo assim, sugerimos que esses achados possam representar a realidade do Brasil, em especial nas UTIs privadas, todavia isso pode ser diferente em UTIs públicas.

Nosso estudo apresenta algumas características que evidenciam certa robustez em nossos achados, como: i) elevado número amostral; ii) desenho metodológico prospectivo, portanto acompanhamos os pacientes admitidos diariamente, diferentemente da grande maioria das coortes, que têm um desenho retrospectivo; e iii) grande presença de habitantes de outras regiões do Brasil, o que confere ao estudo um possível retrato do perfil epidemiológico de IRA em UTIs privadas no Brasil.

As principais limitações são: i) o fato de a coleta de dados ter ocorrido somente em pacientes em UTIs, não representando a IRA adquirida na comunidade. Outra limitação foi o fato de somente três hospitais privados serem envolvidos no estudo, embora represente regiões diferentes do Distrito Federal. Por fim, não foi possível obter resultados de creatinina sérica de, pelo menos, três últimos meses anteriores à internação na UTI, o que nos levou a avaliar a creatinina sérica de admissão na UTI para acompanhamento de possível IRA.

Concluimos, por meio da nossa coorte, que a incidência de IRA observada foi de 21,3%. Houve maior mortalidade de pacientes com IRA, comparados àqueles que não a desenvolveram. Da mesma forma, entre os pacientes com IRA, os estágios superiores estiveram associados à maior mortalidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda a equipe de captação e coleta de dados envolvida neste estudo: Rafael Reis, Marcus Santos, Marvery Duarte, Lucas Almeida e Gustavo Dourado. Também, aos médicos intensivistas, nefrologistas e enfermeiros que auxiliaram no estudo. E à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) pelo financiamento (concessão 0193.001.558/2017).

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AJI: desenhou o estudo, coordenou todas as etapas, redigiu o manuscrito e aprovou a sua versão final.

HSR: coordenou a etapa de coleta e captação dos dados, realizou a análise estatística e redigiu o manuscrito.

EAV: coordenou a etapa de coleta e captação dos dados.

APF: redigiu o manuscrito e aprovou a sua versão final.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer tipo de conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Pavalevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Oct;14(10):607-25.
2. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012;81(9):819-25.
3. Santos RP, Carvalho ARS, Peres LAB, Ronco C, Macedo E. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(8):1094-101.
4. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93.
5. Lombardi R, Yu L, Younes-Ibrahim M, Schor N, Burdmann EA. Epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *Semin Nephrol.* 2008 Jul;28(4):320-9.
6. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;10(8):1324-31.
7. Ponce D, Zamoner W, Batistoto MM, Balbi A. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in Brazilian patients: a retrospective study from a teaching hospital. *Int Urol Nephrol.* 2020 Jun;52:1915-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02512-z>
8. Santos RP, Carvalho ARS, Peres LAB. Incidence and risk factors of acute kidney injury in critically ill patients from a single centre in Brazil: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):18141.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007 Oct;335(7624):806-8.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 Mar;2(1):1-141.
11. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23.
12. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL; World Kidney Day Steering Committee 2013. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):372-6.
13. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020 Aug;98(2):294-309.