



Influência da variação da creatinina sérica no desfecho do paciente com lesão renal aguda

Influence of variation of the serum creatinine on outcomes of patient with acute kidney injury

Handson Marques da Silva¹, Tayse Tâmara da Paixão Duarte¹, Marcia Cristina da Silva Magro¹

Objetivo: identificar a influência de variações na creatinina sérica sobre o desfecho dos pacientes com lesão renal aguda. **Métodos:** estudo observacional prospectivo. A amostra foi composta de 85 pacientes que evoluíram com comprometimento renal. Os dados foram extraídos do prontuário e registrados em questionário construído previamente. Valores com $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** a maioria dos pacientes era do sexo masculino (51,8%) e idosos (66 ± 14 anos). A redução da função renal ocorreu em graduações diferentes, haja vista que 35,3% evoluiu com risco para lesão renal (estágio 1) e um menor percentual (14,1%) foi acometido mais gravemente (estágios 2 e 3), respectivamente. O *clearance* de creatinina aumentou progressivamente revelando recuperação da função renal ao longo do acompanhamento. Pacientes com lesão ou falência renal (estágios 2 ou 3) evoluíram mais frequentemente ao óbito ($p=0,027$). **Conclusão:** variações na creatinina sérica podem agravar o desfecho do paciente ao longo do período de internação.

Descritores: Lesão Renal Aguda; Creatinina; Mortalidade.

Objective: to identify the influence of variations on serum creatinine on outcomes of patients with acute kidney failure. **Methods:** observational and prospective study. Eighty-five patients which evolved with renal impairment composed the sample. The data was extracted from medical records and reported in a questionnaire created previously. It was considered values $p \leq 0.05$ as significant. **Results:** most of patients were male gender (51.8%) and elder (66 ± 14 years). The reduction of kidney function occurred in different graduation, considering that 35.3% evolved with risk to kidney injury (stage 1) and lower percentage (14.1%) was more severely affected (stage 2 and 3), respectively. During follow-up, the clearance creatinine progressively increased showing recovery of kidney function. Patients with renal injury or failure (stage 2 or 3) evolved more frequently to death ($p=0,027$). **Conclusion:** variations on serum creatinine may exacerbate the patient outcomes over hospitalization period.

Descriptors: Acute Kidney Injury; Creatinine; Mortality.

¹Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil.

Autor correspondente: Tayse Tâmara da Paixão Duarte
Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília. Departamento de Enfermagem. Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01. CEP: 72220-900. Brasília, DF, Brasil. E-mail: taysepaixao@unb.br

Introdução

A lesão renal aguda adquirida no hospital é uma síndrome multifatorial, relacionada a múltiplas etiologias e fatores de risco. Os sistemas atuais de diagnóstico de lesão renal baseiam-se na detecção de níveis elevados de creatinina sérica, na redução da produção de urina, na necessidade de terapia renal substitutiva ou combinação desses fatores⁽¹⁾.

Essa síndrome é uma complicação encontrada comumente em pacientes hospitalizados e constitui-se como fator de risco independente para a doença renal crônica e para o aumento da mortalidade⁽²⁾. A classificação *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) é o mais atual consenso que define lesão renal aguda como redução abrupta (em menos de 48 horas) da função renal reconhecida pelo aumento absoluto da creatinina sérica (sCr) equivalente a $\geq 26,5$ micromoles/L ($\geq 0,3$ mg/dL) ou aumento de 1,5 vez em relação ao seu valor basal, reconhecido como aquele ocorrido em 7 dias, ou ainda pela redução do débito urinário (oligúria documentada com volume $< 0,5$ mL/kg/hora por > 6 horas)⁽³⁾.

A creatinina sérica apesar de reconhecida como o marcador mais utilizado para avaliação da função renal sofre influência de fatores como massa muscular, hipercatabolismo e drogas, portanto, pode superestimar ou subestimar a taxa de filtração glomerular⁽⁴⁾. Aumentos quase imperceptíveis na creatinina sérica durante o período de hospitalização são associados com a mortalidade, a curto prazo, progressão para doença renal crônica e progressão acelerada para doença renal em estágio terminal, mas ainda ao maior risco de mortalidade a longo prazo, inclusive naqueles pacientes com recuperação renal parcial⁽²⁾. Entretanto, é considerado marcador mais utilizado na prática clínica para identificação de disfunção renal, ainda que tardia, uma vez que o seu aumento geralmente ocorre após o declínio da função renal⁽⁵⁾.

No contexto geral, a lesão renal aguda é uma das mais preocupantes complicações em pacientes hospitalizados, devido sua potencial predisposição

para desfechos desfavoráveis, como a cronicidade do comprometimento renal e mortalidade. Ela afeta milhões de pacientes no mundo, e é responsável por prolongar o tempo de hospitalização e, por vezes a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, aumento do custo relacionado aos cuidados e da taxa de progressão para doença renal crônica, conduzindo para a má qualidade de vida⁽⁶⁾. Apesar dos avanços recentes nas modalidades de tratamento, a incidência de lesão renal aguda continua aumentando, e se configura por acometer 0,3% da população geral, 18,0% de pacientes hospitalizados e alcança 60,0% daqueles criticamente doentes⁽⁶⁾. O reconhecimento precoce do risco de desenvolver graus, ainda que mais suaves dessa síndrome, é relevante, até porque, mesmo as formas mais leves de lesão podem evoluir com graves consequências⁽⁶⁾.

A aquisição de uma melhor compreensão da história clínica dos sobreviventes de lesão renal hospitalar, em maior risco de doença renal crônica progressiva e morte é de importância vital para a saúde pública. Evidências científicas tem demonstrado que formas mais brandas de lesão renal, que não requeiram diálise estão associadas à mortalidade a curto e a longo prazo⁽⁷⁻⁸⁾.

O reconhecimento do risco de doença renal crônica progressiva em sobreviventes da lesão renal aguda e de seus fatores de risco pode ser um indicador para melhor direcionamento das estratégias de prevenção, a longo prazo. Sendo assim, este estudo tem como objetivo identificar a influência de variações na creatinina sérica (CrS) sobre o desfecho dos pacientes com lesão renal aguda.

Métodos

O estudo observacional prospectivo realizado em um hospital público de grande porte do Distrito Federal, Brasil. Foram acompanhados 294 pacientes, desses, elegeu-se 85 que evoluíram com comprometimento renal e necessidade de tratamento durante o período de oito meses na clínica médica geral. Para a

coleta de dados adotou-se um questionário contendo dados clínicos e laboratoriais do paciente, durante o período de 15 de janeiro de 2017 a 10 de março de 2018.

Os critérios de inclusão foram: ausência de história prévia de lesão renal aguda, segundo critério *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO)⁽³⁾, idade ≥ 18 anos e hospitalização acima de 48 horas. Pacientes com doença renal crônica, em diálise de manutenção ou diálise peritoneal e transplante renal foram excluídos.

Os parâmetros laboratoriais, ureia, creatinina, sódio, potássio séricos e *clearance* de creatinina estimado (CKD-epi) medidos durante admissão na clínica médica foram extraídos do prontuário. Quando o valor da creatinina sérica não estava disponível na admissão adotou-se o seu menor valor, durante a hospitalização, como de referência do paciente⁽⁹⁾. Os dados demográficos e clínicos incluíram idade do paciente, sexo, dados de admissão, alta, comorbidades coexistentes todos foram extraídos de prontuários dos pacientes ou foram identificados durante a internação.

A carga de comorbidades foi estimada pelo Índice de Comorbidade de Charlson. Este índice incorpora 17 condições médicas diferentes, e possibilitou avaliar o impacto causado pelas comorbidades, bem como prever a mortalidade, por meio de uma pontuação que varia de 0 pontos para aquele indivíduo de menor gravidade, e 6 pontos para o de maior gravidade (moribundos)⁽¹⁰⁾.

A lesão renal aguda foi definida como aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de 1,5 a 1,9 vezes do seu valor inicial/baseline no prazo de sete dias, conforme a classificação KDIGO⁽³⁾, que estabelece três estágios de disfunção: estágio 1 (risco), estágio 2 (lesão renal) e estágio 3 (falência renal), de acordo com o comprometimento da função renal sempre adotando o pior valor da creatinina sérica.

Os pacientes foram divididos em dois grupos com base em seu status de sobrevivência, sendo considerada a mortalidade do paciente dentro da média

de 30 dias da identificação da lesão renal aguda.

Os resultados foram apresentados com estatística descritiva expressa como média e desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75. Para comparação dos dois grupos, utilizou-se para análise o Teste de Mann-Whitney. O teste do χ^2 foi usado para comparar os dois grupos com variáveis categóricas (nominais) por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 23. Valores de p menores ou iguais a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria da Saúde do Distrito Federal, nº 1.398.837 (CAAE: 51576215.8.0000.5553), e o consentimento livre e esclarecido foi obtido com os pacientes incluídos no estudo ou pelo responsável familiar, seguindo os padrões éticos exigidos para pesquisas com seres humanos.

Resultados

Foram acompanhados 85 pacientes, desses a maioria era do sexo masculino 44 (51,8%) e idosos (66 \pm 14 anos), com índice de massa corporal e *clearance* de creatinina de admissão sem alterações, 24,8 kg/m² e 65 mL/min, respectivamente. A raça/cor de pele mais frequente foi preta/parda 59 (69,4%), assim como o estado civil, casado 26 (30,6%). A maioria dos pacientes, embora conscientes 62 (72,9%) estavam acamados 50 (58,8%).

A hipertensão arterial 60 (70,6%), disfunção renal 53 (62,5%), diabetes mellitus 49 (57,6%) e as cardiopatias 45 (52,9%) representaram as comorbidades mais frequentes, ainda assim mais da metade dos pacientes obteve alta hospitalar 48 (56,5%), paradoxalmente um menor percentual evoluiu ao óbito 21 (24,7%). A maior incidência de alta pode fundamentar-se no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) < 4 (menor gravidade) identificado em 53 (62,3%) do total de pacientes. Ao mesmo tempo, dos 46 pacientes (54,1%) em pior condição clínica, 39 (45,9%) apresentaram ICC ≥ 4 (maior gravidade).

De modo geral, 60 (70,6%) pacientes fizeram uso de pelo menos duas classes de antibiótico durante o período de internação na unidade de clínica médica. Além disso, a maioria 54 (63,5%), fez uso de furose-mida, e 46 (54,1%) mantiveram-se em ar ambiente, ou seja, sem necessidade de suporte de oxigênio. A transfusão sanguínea foi necessária para oito (9,4%) pacientes.

O tempo de internação (período que se estende da admissão à alta da clínica médica) foi de 49±46 dias. No contexto geral, a maioria dos pacientes 30 (35,3%) evoluiu com risco de lesão renal (estágio 1) condição de menor gravidade expressa pela classificação KDI-GO e 12 (14,1%) em estágios 2 e 3, ou seja, condição de média e elevada gravidade, respectivamente.

Nota-se que, ao longo do período de acompanhamento identificou-se melhora da função renal dos pacientes, reconhecida pela variação progressiva do clearance de creatinina (ClCr). Haja vista que inicialmente, ou seja, nos primeiros sete dias de internação na clínica médica, esse clearance alcançou o valor mínimo médio 51 mL/min, mas na alta do setor esse valor elevou-se para 62 mL/min e após a alta atingiu 80±43 mL/min (Tabela 1).

Tabela 1 – Clearance de creatinina (ClCr) em diferentes períodos de acompanhamento de pacientes internados na unidade de clínica médica

Período de acompanhamento	Clearance Creatinina (mL/min)	
	Média± desvio padrão	Mediana (25-75)
7 dias	51±33	40 (27-68)
Alta	62±39	48 (30-99)
1 mês após alta	80±43	83 (31-120)

Há uma relação significativa entre função renal e desfecho ($p=0,027$). Os resultados mostram que os pacientes com lesão ou falência renal (estágios de maior gravidade) têm maior chance de não sobreviver (Tabela 2).

Tabela 2 – Relação entre função renal e o desfecho (óbito)

Função renal	Sobrevivente	Não sobrevivente	p*
	n(%)	n(%)	
Normal ou risco (menor gravidade)	50 (82,0)	11 (21,9)	0,027
Lesão ou falência renal (maior gravidade)	14 (58,3)	10 (41,7)	

*Teste de χ^2 (razão de verossimilhança)

Os resultados da Tabela 3 sinalizam, de forma geral, que não estar consciente durante a internação na clínica médica foi significativo para ocorrência óbito ($p<0,001$), assim como ser preto/pardo ($p=0,037$), apresentar pressão arterial diastólica alterada ($p=0,035$) e possuir idade avançada ($p=0,023$).

Tabela 3 – Relação entre aspectos demográficos, clínicos e o desfecho (óbito) dos pacientes internados na unidade de clínica médica no período de 30 dias após identificação da disfunção renal

Aspectos demográficos/ clínicos	Sobrevivente		Não sobrevivente		p
	Sim n(%)	Não n(%)	Sim n(%)	Não n(%)	
Sexo masculino	30 (54,5)	25 (45,5)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,487
Raça preta ou parda	40 (72,7)	15 (27,3)	18 (64,3)	10 (35,7)	0,037
Não consciente	7 (12,7)	48 (87,3)	15 (53,6)	13 (46,4)	<0,001*
Pressão sistólica alterada	35 (63,6)	20 (36,4)	14 (50,0)	14 (50,0)	0,049
Pressão diastólica alterada	22 (40,0)	33 (60,0)	18 (64,3)	10 (35,7)	0,035
Disfunção renal	30 (54,5)	25 (45,5)	22 (78,6)	6 (21,4)	0,028*
Lesão ou falência	8 (14,5)	47 (85,5)	15 (53,6)	13 (46,4)	<0,001*
Idade (anos); Mediana (Percentil 25-75)	65 (55 – 74)		72 (60 – 79)		0,023**
Tempo em Clínica Médica (dias); Mediana (Percentil 25-75)	33 (20 – 82)		25 (15 – 42)		0,042

*Teste de qui-quadrado (razão de verossimilhança); **Teste de Mann-Whitney; Tempo em Clínica Médica = Data alta hospitalar – Data admissão clínica médica; Pressão sistólica alterada quando <90 ou >140mmHg; Pressão diastólica alterada quando <60 ou >100mmHg

Discussão

As dificuldades encontradas durante este estudo estão associadas à carência da dosagem de marcadores biológicos que subsidiam o acompanhamento de pacientes internados em clínica médica, e ainda ao fato do estudo ter sido desenvolvido em um único centro.

Esse estudo identificou a influência de variações na creatinina sérica sobre o desfecho dos pacientes com lesão renal aguda. Os resultados mostraram que dependendo dessa variação o desfecho pode ser agravado.

Clinicamente, a lesão renal aguda é uma síndrome renal de amplo espectro de manifestações que vai desde o estresse tubular (subclínica) até a insuficiência renal oligoanúrica, e representa risco significativo de mortalidade a curto e a longo prazo⁽¹¹⁾. A disfunção renal adquirida no hospital ocorre principalmente em pacientes de risco, dada combinação de hipovolemia/hipotensão, sepse e nefrotoxinas, particularmente naqueles idosos e em estado crítico. Usando os critérios atuais de diagnóstico e graduação, a lesão renal aguda ocorre em mais da metade dos pacientes tratados na unidade de terapia intensiva⁽¹²⁾.

Este estudo, embora desenvolvido em unidade de internação, mostrou um grande percentual de disfunção renal. Mas, por outro lado, predomínio do desfecho de alta hospitalar. Esse achado chama atenção para a reduzida gravidade constatada na maioria dos pacientes sinalizada pelo baixo valor do Índice de Comorbidade de Charlson (inferior a 4). Além disso, verificou-se que ao longo do acompanhamento na clínica médica o *clearance* de creatinina dos pacientes foi progressivamente aumentando até a alta hospitalar, situação favorável a recuperação da função renal⁽¹⁰⁾. O índice de Charlson pode ser benéfico, não apenas para prever o risco de morte por comorbidades, mas para prever desfecho adverso da função renal de pacientes com lesão renal aguda⁽¹³⁾. Naqueles pacientes que evoluíram ao óbito, a lesão ou falência renal esteve presente prioritariamente ao longo do

acompanhamento, revelando associação positiva ($p < 0,001$). Evidência científica desenvolvida em clínica, cenário diferente da terapia intensiva, mostrou incidência de mortalidade intra-hospitalar em torno de 28,6%⁽¹⁴⁾ semelhante ao percentual encontrado no presente estudo, 24,7%.

O crescimento de lesão renal aguda nas últimas duas décadas pode se refletir em mudanças nas características dos pacientes hospitalizados (população idosa e maior carga de comorbidades), achado identificado no presente estudo, onde a maioria era idosa (66 ± 14 anos) e acumulava comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial e cardiopatias. Mudanças na gravidade da doença precipitante (sepse e doenças cardiovasculares) e a própria administração crescente de contraste ou exposição a nefrotoxinas, também estão incluídas nesse cenário⁽¹⁵⁾, sendo nesse estudo ilustradas pelo uso de antibióticos e furosemida. Os idosos (≥ 65 anos) são particularmente vulneráveis a insultos renais, decorrentes de alterações estruturais e funcionais relacionadas à idade que predis põem à diminuição da taxa de filtração glomerular e alteração da reserva renal⁽¹⁶⁾. O aumento da expectativa de vida a longo prazo é comumente acompanhado de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, realidade também expressa em nosso estudo.

Indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão arterial acumulam risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda, considerando as perdas no mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo renal, e a consequente redução da perfusão renal⁽¹⁷⁾. Além disso, sabe-se que a hipertensão compromete a estrutura dos néfrons, o que impede a remoção de resíduos e excesso de líquido do sangue, predispondo à lesão renal aguda. A diabetes por sua vez, acarreta aumento progressivo da excreção urinária de albumina, culminando em declínio da filtração glomerular⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

O aumento dos esforços para melhorar o controle da pressão arterial normalmente aumenta o número de medicamentos prescritos, levando a uma pressão de pulso mais ampla e a uma redução da

pressão arterial diastólica. Mesmo na ausência de hipotensão franca, uma queda na pressão arterial em pacientes com autorregulação renal comprometida, particularmente naqueles com hipertensão arterial e idosos, pode levar ao aumento do risco de lesão renal aguda⁽⁷⁾, como identificado no presente estudo.

A permanência do paciente em regime de internação foi minimamente estimada em 15 dias, por outro lado 82 dias foi o máximo. A lesão renal aguda é um agravo à saúde oriundo de diferentes causas e está relacionado com altas taxas de mortalidade e longos períodos de internação hospitalar⁽⁸⁾, achado identificado no presente estudo.

Pacientes de pele parda e preta evoluem com maior frequência ao comprometimento renal⁽⁷⁾ quando comparados aqueles de cor branca, condição também identificada em nosso estudo. As disparidades observadas atualmente entre os grupos étnicos e raciais são claramente influenciadas pela suscetibilidade genética, status socioeconômico, escolhas de estilo de vida e/ou exposição ambiental. Grupos minoritários étnicos podem ser mais propensos à síndrome metabólica que por sua vez pode predispor a microalbuminúria ou macroalbuminúria, comum naqueles indivíduos com diabetes mellitus⁽¹³⁾. No entanto, há um crescente corpo de evidências sugerindo que indivíduos de certas origens étnicas e raciais acumulam maior suscetibilidade para desenvolver diabetes e suas complicações macro e microvasculares como a disfunção renal, como descrito no presente estudo. Sobretudo, evidência identificou que pacientes com proteinúria e particularmente aqueles da etnia/raça, do sul da Ásia e negros são de alto risco para disfunção renal e podem se beneficiar de monitoramento adicional em uma clínica especializada⁽²⁰⁾.

Conclusão

O estudo possibilitou identificar que variações na creatinina sérica podem agravar o desfecho do paciente ao longo do período de internação. Essas variações foram identificadas principalmente em indi-

víduos idosos, de cor preta, com comprometimento do nível de consciência e pressão arterial alterada.

Nessa direção, os achados contribuem para ressaltar a importância da vigilância contínua de pacientes com essas características mirando a redução da incidência da lesão renal aguda, e consequentemente da mortalidade. A identificação e intervenção precoce de pacientes com lesão renal aguda podem reduzir também, a ocorrência de doença renal crônica.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, por concessão de bolsa de Iniciação Científica.

Colaborações

Silva HM e Magro MCS contribuíram na concepção e projeto, análise e interpretação dos dados. Duarte TTP contribuiu na redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e na aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Petronijevic Z, Selim G, Petkovska L, Georgievska-Ismail L, Spasovski G, Tozija L. The effect of treatment on short-term outcomes in elderly patients with acute kidney injury. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017; 5(5):635-40. doi: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2017.148>
2. Rewa O, Basgshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(4):193-207. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.282>
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int Suppl [Internet]*. 2012 [cited July 02, 2018]; 2:19-36. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf

4. Soares LO, Brune MFSS. A avaliação da função renal em adultos por meio da taxa de filtração glomerular e microalbuminúrica. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2017; 19(3):62-8. doi: <https://doi.org/10.21722/rbps.v19i3.19566>
5. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, Van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1):70. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0487-8>
6. Talib S, Sharif F, Manzoor S, Yaqub S, Kashif W. Charlson comorbidity index for prediction of outcome of acute kidney injury in critically ill patients. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2017 [cited July 04, 2018]; 11(2):115-23. Available from: www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/2855/907
7. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int*. 2015; 87(1): 46-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.293>
8. Lysak N, Bihorac A, Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(1):113-7. doi: dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000422
9. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(7):1165-73. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08531109>
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited July 06, 2018]; 40(5):373-83. Available from: www.aqc.ch/download/HSM_Suppl_8_charlson.pdf
11. Schiffl H. Prevention of severe acute kidney injury by implementation of care bundles: Some progress but still a lot of work ahead. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018; 29(3):513-7. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.235195>
12. Hoste EA, 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; 41(8):1411-23. doi: dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7
13. Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, Balavac M, Rebić D, Delić-Šarac M, Durak-Nalbantić A. Prognostic indicators of adverse renal outcome and death in acute kidney injury hospital survivors. *J Renal Inj Prev* [Internet]. 2016 [cited 2018 July 10]; 5(2):61-8. doi: dx.doi.org/10.15171/jrip.2016.14
14. Petronijević Z, Selim G, Petkovska L, Georgievsk-Ismail L, Spasovski G, Tozija L. The Effect of Treatment on Short-Term Outcomes in Elderly Patients with Acute Kidney Injury. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017; 5(5):635-40. doi: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2017.148>
15. Brown JR, Rezaee ME, Marshall EJ, Matheny ME. Hospital mortality in the United States following acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:4278579. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4278579>
16. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo, Marino A, Montesanto, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:916542. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916542>
17. Rigonato MCL, Magro MCS. Risk for acute kidney injury in primary health care. *Rev Bras Enferm*. 2018; 71(1):20-5. doi: dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0551
18. Moura SLF, Duarte TTP, Magro MCS. Severity and outcome of patients with acute. *Rev Enferm UFPE on line* [Internet]. 2017 [cited July 13, 2018]; 11(11):4319-25. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/23537/24677>
19. Domingueti CP, Fóscolo RB, Dusse LMS, Reis JS, Carvalho MDG, Gomes KB, et al. Association of different biomarkers of renal function with D-dimer levels in patients with type 1 diabetes mellitus (renal biomarkers and D-dimer in diabetes). *Arch Endocrinol Metab*. 2018; 62(1):27-33. doi: dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000003
20. Muthuppalaniappan VM, Yaqoob MM. Ethnic/race diversity and diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2015; 4(8):1561-5. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm4081561>