



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS MÉDICAS

FLÁVIO DE OLIVEIRA MARQUES

**O VALOR PROGNÓSTICO DA CINÉTICA DO RITMO DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR ESTIMADO E SUA RELAÇÃO COM ESCORE DE
GRAVIDADE DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS
EM UTI**

FORTALEZA

2018

FLÁVIO DE OLIVEIRA MARQUES

**O VALOR PROGNÓSTICO DA CINÉTICA DO RITMO DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR ESTIMADO E SUA RELAÇÃO COM ESCORE DE
GRAVIDADE DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS
EM UTI**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga
Libório

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M317v Marques, Flávio de Oliveira.

O valor prognóstico da cinética do ritmo de filtração glomerular estimado e sua relação com escore de gravidade de lesão renal aguda em pacientes críticos em UTI / Flávio de Oliveira Marques. – 2018.

91 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

1. Lesão Renal Aguda. 2. Unidades de Terapia Intensiva. 3. Prognóstico. 4. Mortalidade. I. Título.

CDD 610

FLÁVIO DE OLIVEIRA MARQUES

**O VALOR PROGNÓSTICO DA CINÉTICA DO RITMO DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR ESTIMADO E SUA RELAÇÃO COM ESCORE DE
GRAVIDADE DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS
EM UTI**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório (Orientador)- Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas- PPGCM- UFC

Prof. Dr. Marcelo Alcântara Holanda- Universidade Federal do Ceará- UFC

Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher- Universidade Federal do Ceará- UFC

Prof. Dr. Arnaldo Aires Peixoto Júnior- Centro Universitário Christus- UNICHRISTUS

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior – Universidade de Fortaleza- UNIFOR

Dedico esta tese às inspirações da minha vida: meus pais Roberto e Socorro, meus irmãos George e Márcio, minha esposa Emanuela e meus filhos Davi e Davzinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Alexandre Braga Libório, pelo apoio e orientação.

Aos Prof. Dr. Marcelo Alcântara Holanda e Prof. Dr. Arnaldo Aires Peixoto Jr., pelas sugestões dadas à pesquisa e às críticas sempre construtivas.

À minha família, em especial aos meus pais ROBERTO e SOCORRO, os quais são meus exemplos de retidão e caráter e merecem minha honra eterna não só por me darem a vida, mas me ensinarem valores que hoje em dia estão em desuso; aos meus irmãos GEORGE e MÁRCIO, pela admiração que me serviu de referencial a ser seguido e pelo aprendizado e conselhos com nossas conversas; à minha esposa EMANUELA, pelo companheirismo, apoio e carinho diário; aos “meus meninos”, DAVI e DAVIZINHO, pela presença alegre, pela “bagunça” para quebrar a rotina de responsabilidades e pela paciência (mesmo com reclamações) de suportar minha ausência nos momentos de trabalho mais intenso e árduo. Obrigado a vocês todos por fazerem parte da minha vida!

À minha TIA FAFÁ, “minha mãe postiça”, que sempre me incentivou e me deu coragem de enfrentar as dificuldades, desde o período em que morei em São Paulo para cursar a residência médica . Seu exemplo de garra, perseverança e superação me impressionam até hoje!

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-UFC pela oportunidade de fazer parte de um programa de Pós-Graduação tão conceituado e respeitado.

Às secretárias do Departamento de Ciências Médicas, Ivone Mary e Rita, pela presteza, disponibilidade e alegria de me ajudar quando sempre precisei.

RESUMO

Apesar de avanços na pesquisa de lesão renal aguda (LRA) em referência ao seu sistema de classificação, falhas potenciais podem ser identificadas na prática clínica. Recentemente, a cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) está sendo proposta na avaliação da LRA. O objetivo desse estudo foi de comparar e avaliar o modelo da KeRFG com escores de gravidade de LRA, e seu papel em adicionar informações prognósticas em pacientes críticos em UTI. Foi realizada uma coorte retrospectiva usando o banco de dados do projeto *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II* (MIMIC-II), que contém dados de pacientes em UTI do Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center no período de 2001 a 2008. A KeRFG foi calculada durante os primeiros 7 dias de internação em UTI em 13284 pacientes e foi correlacionada com desfechos de necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), mortalidade hospitalar e sobrevida em 1 ano. De forma geral, não houve uma boa concordância entre gravidade de LRA e a pior KeRFG obtida. Uma redução gradativa na pior KeRFG obtida conferiu aumento na taxa de mortalidade, elevando de 7,0% (KeRFG>70ml/min/1,73 m²) para 27,8% (KeRFG<30ml/min/1,73 m²). Pacientes no estágio 3 de LRA e KeRFG>70ml/min/1,73 m² apresentaram taxa de mortalidade de 16,5%, próxima à mortalidade dos pacientes com KeRFG<30ml/min/1,73 m², mas sem LRA; De forma adicional, a mortalidade aumentou para 40% quando ambos estágio 3 de LRA e KeRFG<30ml/min/1,73 m² estavam presentes. Em relação à necessidade de TRS, pacientes com a pior KeRFG obtida <30ml/min/1,73 m² e estágio LRA-KDIGO 1 e 2, a taxa foi menor do que 10%. Entretanto, a taxa de TRS foi 44% quando ambos estágio 3 de LRA e pior KeRFG<30ml/min foram observados. Essa interação entre LRA e KeRFG também esteve presente na sobrevida a longo prazo, sendo pior nos pacientes com estágio 3 de LRA e KeRFG<30ml/min/1,73 m². Pode-se concluir que os sistemas de classificação de LRA e KeRFG são complementares um ao outro e sua avaliação conjunta pode ajudar a identificar pacientes com diferentes níveis de risco de LRA na prática clínica diária.

Descritores: Lesão renal aguda. Unidades de terapia intensiva. Prognóstico. Mortalidade.

ABSTRACT

Although advances have been achieved in acute kidney injury (AKI) research following this classification, potential pitfalls can be identified in clinical practice. Recently, the kinetic estimated glomerular filtration rate (KeGFR) has been advocated in AKI assessment. The aim of this study was to compare and evaluate the KeGFR model to AKI severity scores and its role in add prognostic information in critically-ill patients in ICU. This study was a retrospective cohort using data from the *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II* (MIMIC-II) project that contains data on patients hospitalized in ICU at Beth Israel Deaconess Center from 2001 to 2008. The KeGFR was calculated during the first 7 days of ICU stay in 13,284 patients and correlated with outcomes such as the need for renal replacement therapy (RRT), hospital mortality and survival up to 1 year. In general, there was not a good agreement between AKI severity and the worst achieved KeGFR. The stepwise reduction in the worst achieved KeGFR conferred an incremental mortality, rising from 7.0% (KeGFR>70ml/min/1.73 m²) to 27.8% (KeGFR<30ml/min/1.73 m²). Patients with AKI stage 3 who maintained KeGFR >70ml/min/1,73 m² had a mortality rate of 16.5%, close to those patients with KeGFR <30ml/min/1.73 m² but no AKI; additionally, mortality increased to 40% when both AKI stage 3 and KeGFR <30ml/min/1.73 m² were present. In relation to another outcome, the need for RRT, patients with worst achieved KeGFR<30ml/min/1.73 m² and KDIGO stage 1/2, the rate of RRT was less than 10%. However, this rate was 44% when both AKI stage 3 and a worst KeGFR < 30ml/min/1.73 m² were observed. This interaction between AKI and KeGFR was also present in long-term survival, being worst when AKI stage 3 and KeGFR< 30ml/min/1,73 m² were present. In conclusion, both the AKI classification system and KeGFR are complimentary to each one. Assessing both AKI stage and KeGFR can help to identify patients at different AKI risk levels in clinical practice.

Keywords: Acute Kidney Injury. Intensive Care Units. Prognosis. Mortality.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Critérios de classificação e estadiamento da lesão renal aguda: RIFLE, AKIN e KDIGO.....	22
QUADRO 2: Classificação de lesão renal aguda baseada nos critérios do modelo de cinética da creatinina sérica comparado ao KDIGO.....	23

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Distribuição dos pacientes no banco de dados do MIMIC-II com critérios de exclusão e amostragem final do estudo.....	39
FIGURA 2: Habilidade discriminativa da menor KeRFG obtida como variável contínua ou categorizada em prever a mortalidade hospitalar.....	40
FIGURA 3: Sobrevida em 1 ano ajustada para todos os pacientes.....	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características dos pacientes de acordo com a menor KeRFG nos 7 primeiros dias de internação em UTI.....	41
TABELA 2: Desfechos para todos os pacientes de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseados nos critérios de débito urinário e creatinina sérica do KDIGO e menor KeRFG obtida durante internação em UTI.....	43
TABELA 3: Desfechos para todos os pacientes de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseada apenas no critério da creatinina sérica do KDIGO e menor KeRFG obtida durante internação em UTI.....	43
TABELA 4: Desfechos para pacientes com RFG estimado >70ml/min na admissão em UTI de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseada no KDIGO e na menor KeRFG obtida durante internação em UTI.....	44
TABELA 5: Desfechos para pacientes de acordo com critério da CrS máxima do KDIGO e o pior RFG estimado pela equação do CKD-EPI utilizando a máxima CrS	45
TABELA 6: Razão de chances ajustada para mortalidade hospitalar, utilizando o pior RFG pelo CKD-EPI usando a CrS máxima.....	46
TABELA 7: Desfechos em pacientes não oligúricos de acordo com a severidade de LRA baseada na CrS máxima e na menor KeRFG obtida	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Água corporal total
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
CID	Código Internacional de Doenças
CKD EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CICr	<i>Clearance</i> de creatinina
Cr	Creatinina
CrS	Creatinina sérica
DRC	Doença renal crônica
DU	Débito urinário
ERBP	<i>European Renal Best Practice</i>
KeRFG	Cinética do ritmo de filtração glomerular estimado
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LRA	Lesão renal aguda
Max Δ CrS/dia	Máximo aumento da creatinina sérica por dia
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MIMIC- II	<i>Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II</i>
MIT	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>
RFG	Ritmo de filtração glomerular
RFGe	Ritmo de filtração glomerular estimado
RIFLE	<i>Risk Injury Failure Loss End-stage</i>
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score-II</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V _D	Volume de distribuição de creatinina
Δ CrS	Variação da creatinina sérica final e inicial
Δ tempo	Variação do tempo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	18
1.1.1 LESÃO RENAL AGUDA.....	18
1.1.1.1 Definição, classificação e estadiamento.....	18
1.1.1.2 Limitações do RIFLE, AKIN e KDIGO.....	19
1.1.1.3 Modelo de cinética da creatinina sérica e lesão renal aguda em pacientes com doença renal crônica.....	23
1.1.1.4 Cinética do Ritmo de Filtração Glomerular na lesão renal aguda.....	24
1.2 PERGUNTA DE PARTIDA	27
1.3 HIPÓTESES	28
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos específicos.....	30
3 MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 BANCO DE DADOS- <i>Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II</i>	32
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	32
3.3 Coleta de dados.....	33
3.4 Cinética do Ritmo de Filtração Glomerular Estimado (KeRFG)	33
3.5 Definição de Lesão Renal Aguda.....	34
3.6 RFG estimado usando uma equação de CrS em estado de equilíbrio.....	35
3.7 Desfechos.....	35
3.8 Análise estatística.....	35
4 RESULTADOS	38
4.1 Características dos pacientes em estudo	38
4.2 Principais desfechos de acordo com a pior KeRFG obtida	42
4.3 Relação entre a pior KeRFG obtida e o estágio da Lesão Renal Aguda.....	42
4.4 Impacto da pior KeRFG obtida na mortalidade hospitalar.....	44
4.5 Piora da KeRFG e necessidade de terapia renal substitutiva.....	46
4.6 Lesão renal aguda, piora da KeRFG atingida e sobrevida a longo prazo.....	46
4.7 Análise de sensibilidade	47

5 DISCUSSÃO	49
5.1 Uso da KeRFG em pacientes em UTI.....	50
5.2 Relação entre KeRFG e o LRA-KDIGO.....	50
5.3 Desfechos em curto prazo: necessidade de TRS e mortalidade hospitalar..	51
5.4 Desfechos em longo prazo: sobrevida em 1 ano.....	53
5.5 Limitações do estudo.....	53
5.6 Perspectivas do uso da KeRFG na prática clínica em UTI.....	54
6 CONCLUSÕES	57
7 REFERÊNCIAS	59
8 APÊNDICE	66

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é reconhecida atualmente como um dos principais problemas de saúde pública, afetando milhões de pacientes no mundo (BAGSHAW et al., 2008). Pacientes criticamente enfermos em ambiente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) tem elevado risco de desenvolver LRA, com incidência durante internamento variando de 36 a 67% (SINGBARTI; KELLUM, 2012). Durante os últimos anos, o início da disfunção renal tem sido objeto de ávida discussão científica, buscando-se parâmetros para definição do termo “lesão renal aguda”.

A identificação da LRA foi desenvolvida em sistemas de escores baseados em mudanças na creatinina sérica (CrS) de base e mudanças na diurese, antes e depois do início da disfunção renal. Esses sistemas de escores para estratificação da LRA incluíam o RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage*) (BELLOMO et al., 2004), AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) (MOLITORIS et al., 2007) e, mais recentemente, o KDIGO (*Kidney Disease Improving Outcomes*) (KELLUM et al., 2013).

Apesar de avanços significativos alcançados nas pesquisas em LRA após a determinação desses sistemas de escores, potenciais falhas e/ou erros foram identificados na prática clínica. De forma intuitiva, quanto mais curto o período em que haja uma piora na CrS, maior a severidade da LRA. Por exemplo, uma piora na CrS de 1mg/dL para 1,5 mg/dL dentro de 12 horas pode significar uma piora no ritmo de filtração glomerular (RFG) maior do que a mesma piora da CrS em um período de 48 horas. Entretanto, em ambas situações, mantendo-se um mesmo débito urinário, a severidade da LRA será classificada de forma semelhante segundo o critério de LRA-KDIGO.

Além da variável de tempo de instalação da LRA não ser enfatizada e seu impacto avaliado, torna-se difícil determinar a CrS basal do paciente, uma vez que os sistemas de escores de LRA não levam em consideração doença renal crônica (DRC) prévia e suas possíveis implicações prognósticas. Em outro exemplo, se em determinado paciente houver mudança da CrS de 0,8 mg/dL para 1,2 mg/dL e em outro paciente, a mudança da CrS de 2 mg/dL para 3 mg/d, para um mesmo débito urinário, ambos se encontram em um mesmo estágio de escore de severidade de

LRA-KDIGO estágio 1 (KELLUM et al., 2013). Apesar do RFG ser mais claramente reduzido no segundo caso.

Baseada nessas potenciais falhas dos sistemas de classificação de LRA, Waikar et al. (2009) e Libório et al. (2013) demonstraram que o modelo de cinética da creatinina sérica pode ser superior aos sistemas de classificação de LRA em pacientes que já apresentem DRC prévia. Entretanto, a avaliação do RFG pode ser prejudicada quando a creatinina sérica se modifica de forma rápida (CHEN, 2013).

Em pacientes com LRA severa e anúricos é consenso em se considerar que o RFG seja menor que $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Os pacientes com LRA anúricos têm uma alta taxa de mortalidade intra-hospitalar e maior dependência prolongada de terapia renal de substituição do que os pacientes não anúricos (CHOI et al., 2015).

Recentemente, um modelo de cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) foi proposto para avaliar a LRA e a recuperação da função renal. Nesse modelo, a fórmula é derivada da CrS inicial, da sua taxa de produção, do seu volume de distribuição e da diferença quantitativa entre as creatininas séricas consecutivas em um determinado período. Utilizando-se essas variáveis, a KeRFG permite um cálculo estimado do *clearance* de creatinina (CICr) medido para um determinado período entre duas medidas de CrS (CHEN, 2013; DEWITTE et al., 2015).

O *clearance* de creatinina medido em 24h oferece valores mais próximos da realidade, mas muitas vezes não são precisos e não permitem resultados imediatos (SUNDER et al., 2014). Dessa forma, os resultados da KeRFG podem ser equivalentes à mesma interpretação do CICr medido, mas sem a necessidade de se coletar urina e fazer medidas dos níveis de creatinina urinária. Utilizando essa abordagem, o RFG pode ser estimado em determinado intervalo de tempo, como nos exemplos supracitados, onde a mudança na CrS de 1 mg/dL para 1,5 mg/dL num intervalo de 12h apresentou uma piora da KeRFG em comparação a mesma mudança de CrS, mas em um período de 48h.

De forma prática, com vistas a exemplificar situações possíveis de mudanças da KeRFG em um mesmo paciente, pode-se considerar a aplicação do uso da KeRFG durante determinados períodos de internação do paciente. Dois casos são descritos a seguir utilizando o cálculo da KeRFG e o sistema de classificação de LRA-KDIGO:

Caso 1: Homem, 30 anos, afrodescendente, em duas situações hipotéticas distintas

	Situação 1	Situação 2
Tempo 0	CrS: 1 mg/dL	CrS: 1 mg/dL
Depois 12h	CrS: 1,5 mg/dL	CrS: 1,2 mg/dL
Depois 48h	CrS: 1,5 mg/dL	CrS: 1,5 mg/dL
Depois 72h	CrS: 1,5 mg/dL	CrS: 1,5 mg/dL
Estágio LRA	KDIGO 1	KDIGO 1
RFG _e (CKD-EPI)	116,5 ml/min/1.73m ²	116,5 ml/min/1.73m ²
KeRFG tempo 0	116,5 ml/min/1.73m ²	116,5 ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 12h	31,1 ml/min/1.73 m ²	77,7 ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 48h	77,7 ml/min/1.73m ²	74,8 ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 72h	77,7 ml/min/1.73m ²	77,7 ml/min/1.73m ²

Caso 2: Mulher, 55 anos , branca, em duas situações hipotéticas diferentes

	Situação 1	Situação 2
Tempo 0	SCr: 0,8 mg/dL	SCr: 2 mg/dL
Depois 12h	SCr: 0,9 mg/dL	SCr: 2,2 mg/dL
Depois 48h	SCr: 1,0 mg/dL	SCr: 2,5 mg/dL
Depois 72h	SCr: 1,2 mg/dL	SCr: 3,0 mg/dL
Estágio LRA	KDIGO 1	KDIGO 1
RFG _e (CKD-EPI)	83 ml/min/1.73m ²	27,4ml/min/1.73m ²
KeRFG tempo 0	83 ml/min/1.73m ²	27,4ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 12h	67,7 ml/min/1.73 m ²	19,1 ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 48h	66,8 ml/min/1.73m ²	20,2 ml/min/1.73m ²
KeRFG depois 72h	52,3 ml/min/1.73m ²	13,3 ml/min/1.73m ²

Nos casos apresentados acima, os pacientes apresentam os mesmos estadiamentos de LRA, mas diferentes KeRFG a depender dos valores de CrS e suas variações nos intervalos de tempo considerados entre as coletas das CrS. Observa-se na área sombreada que quanto maior a variação na CrS e em menor tempo, maior o impacto na redução da KeRFG.

Considerando esses aspectos entre o modelo da KeRFG e o sistema de classificação LRA-KDIGO, no presente estudo, foi feita a hipótese que a piora na KeRFG pode adicionar informação clínica e prognóstica em pacientes criticamente enfermos além do sistema atual de classificação da LRA, principalmente no que se refere à necessidade de TRS, mortalidade hospitalar e sobrevida em um ano.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Lesão renal aguda

1.1.1.1 Definição, classificação e estadiamento

Em virtude da presença de várias definições de lesão renal aguda (LRA) que surgiram na literatura, houve uma demanda por um consenso para sua definição e classificação (BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2001; BELLOMO et al., 2004). Numa tentativa de uniformizar a definição e classificação da LRA foram criados os critérios de *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (RIFLE) em 2004, o *Acute Kidney Injury* (AKIN) em 2007 e mais recentemente, em 2012, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Acute Kidney Injury Work Group*.

O critério RIFLE se baseia na definição de três estágios de LRA (*Risk, Injury e Failure*), que têm como base alterações do ritmo de filtração glomerular (RFG) conjuntamente com valores do débito urinário, configurando os estágios de disfunção renal. Esse critério se baseia também em outros dois estágios, entendidos como desfechos clínicos, correspondendo a situações mais graves e de pior prognóstico (*Loss e End-Stage*) (**quadro 1**).

O critério de AKIN surgiu do trabalho conjunto de nefrologistas e intensivistas, com intuito de tornar o critério RIFLE mais sensível e com maior reprodutibilidade (BAGSHAW et al., 2008). Diversas evidências sugeriram que mesmo pequenas alterações na creatinina sérica podiam se associar ao aumento da mortalidade (BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2001). O critério AKIN propôs uma nova definição, levando-se em consideração um período de 48h para determinar a alteração da creatinina sérica, ao contrário do RIFLE que levava em conta o valor basal da creatinina do paciente. Além disso, o critério AKIN incluiu pacientes que necessitavam de terapia de substituição renal, sendo alocados no estágio 3 correspondente (**quadro 1**).

Mais recentemente, foram propostas pelo KDIGO alterações no estadiamento da LRA. Essa nova classificação foi importante para prática clínica principalmente no que diz respeito ao critério de tempo. O KDIGO abrange tanto os critérios AKIN como RIFLE, contemplando alterações da creatinina sérica dentro de 48h ou queda do RFG em 7dias (LEVI et al., 2013).

Os critérios do KDIGO (**quadro 1**) são considerados os mais recentes e os mais preferidos utilizados no sistema de definição e estadiamento da LRA (LEVI et al., 2013). Os critérios de definição de LRA são os seguintes:

- Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL dentro de 48 horas, ou;
- Aumento da creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal, a qual deve ser conhecida ou presumida num período dentro de 7 dias, ou;
- Débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hora por 6h.

Utilizando-se o KDIGO, o estadiamento da lesão renal aguda segue de acordo :

- **Estágio 1** - aumento da creatinina sérica de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal , **ou** aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL **ou** redução no débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hora por 6h a 12h.
- **Estágio 2** - aumento da creatinina sérica de 2,0 a 2,9 vezes o valor basal , **ou** redução no débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hora por ≥ 12 h.
- **Estágio 3** - aumento da creatinina sérica de 3,0 vezes o valor basal , **ou** creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL redução no débito urinário $< 0,3$ mL/kg/hora por ≥ 24 h, **ou** anúria ≥ 12 h, **ou** início de TRS, **ou** em pacientes < 18 anos, redução do RFG estimado < 35 mL/min/1,73 m².

1.1.1.2 Limitações do RIFLE, AKIN e KDIGO

Na evolução dos sistemas de classificação da LRA, o KDIGO representou uma versão revisada e mais clara do AKIN (**quadro 1**) (KELLUM et al., 2013). Apesar disso, existem algumas limitações do KDIGO em relação aos critérios de LRA, como: múltiplas etiologias envolvidas; uso do débito urinário como critério e determinação da CrS basal.

- **Múltiplas etiologias de LRA:**

Não existe distinção entre as múltiplas etiologias de LRA no KDIGO, particularmente quando as causas hemodinâmicas (por exemplo: LRA pré-renal) e necrose tubular aguda (NTA) são agrupadas de forma conjunta (PALEVSKY, 2017). Para confirmar tal limitação, o KDIGO especifica que os pacientes com LRA devem

ser prontamente avaliados para se determinar a causa. Essa avaliação é crítica para pacientes em UTI, uma vez que causas reversíveis de LRA (por exemplo: uropatia obstrutiva) requerem intervenções específicas.

Além disso, as diferentes etiologias de LRA e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas estão associadas a diferentes desfechos e prognósticos, muitas vezes não associados a esse critério de LRA nos estudos e nas pesquisas. Há, assim, a necessidade de inclusão do diagnóstico anatômico ou etiológico ao critério KDIGO (BARASH; ZAGER; BONVENTRE, 2017).

- **Uso do débito urinário para definir LRA:**

O KDIGO utiliza como critério de definição e de estadiamento da LRA a creatinina sérica ou débito urinário. Entretanto, o uso do débito urinário como critério isolado para classificação da LRA não tem uma evidência muito robusta na literatura. Na avaliação da classificação do RIFLE, quando comparados aos critérios de creatinina sérica e o débito urinário, o critério da creatinina sérica foi um preditor forte de mortalidade em UTI, enquanto que o critério do débito urinário não predizia a mortalidade de uma forma independente (CRUZ et al., 2007). Breves períodos de oligúria podem refletir ressuscitação volêmica insuficiente (PALEVSKY et al., 2013).

Outros estudos, entretanto, tem sugerido que o débito urinário é um preditor de mortalidade (PETÄJÄ et al., 2016; QIN et al., 2016), e um estudo sugeriu que o débito urinário pode ser um marcador mais sensível de LRA do que a creatinina sérica (CLAURE-DEL GRANADO et al., 2012). Kellum et al. (2015) sugeriram que o risco de mortalidade e da necessidade de terapia de substituição renal na LRA são maiores quando os critérios de creatinina sérica e de débito urinário são conjuntamente atingidos.

Apesar de ambos os critérios fazerem parte da classificação na definição e estadiamento da LRA, na prática, o débito urinário é muitas vezes omitido nos estudos (AD-HOC WORKING GROUP OF ERBP et al., 2012).

- **Determinação da creatinina sérica basal:**

A determinação da creatinina sérica basal para os pacientes é a terceira limitação para estadiamento e definição de LRA. Torna-se impossível calcular

mudanças na creatinina sérica em pacientes que desenvolvam LRA sem se ter conhecimento da creatinina basal desses pacientes (PALESKY, 2017).

No critério RIFLE inicialmente foi sugerido estimar a creatinina basal sérica utilizando as variáveis da equação da *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), assumindo um RFG basal de 75ml/min/1,73 m² (BELLOMO et al., 2004). Entretanto, essa abordagem tem demonstrado erros de classificação da LRA (AD-HOC WORKING GROUP OF ERBP et al., 2012) e não deve ser utilizada.

O grupo *European Renal Best Practice* (ERBP) recomendou que a primeira creatinina sérica documentada deve ser utilizada como basal, evitando-se usar valores prévios históricos (antes da doença) ou valores calculados baseados no RFG de 75ml/min/1,73 m² (AD-HOC WORKING GROUP OF ERBP et al., 2012). Entretanto, o valor de creatinina sérica inicial pode estar elevado no hospital, uma vez que: a LRA pode ter sido instalada antes da admissão hospitalar; a taxa de produção da creatinina sérica pode estar reduzida em decorrência da doença, levando a uma redução nos níveis da creatinina sérica na admissão (PROWLE et al., 2014); mudanças no volume de distribuição da creatinina como resultado de sobrecarga de volume pode reduzir a creatinina sérica basal e reduzir a elevação da creatinina sérica durante a instalação da LRA. Alguns autores sugerem que a média dos valores da creatinina mensurada entre 7 a 365 dias prévios à hospitalização melhor se aproxima do valor de creatinina sérica basal do indivíduo (SIEW et al., 2012). Entretanto, essa abordagem é difícil de ser aplicada pois em muitos casos não se tem a creatinina sérica do paciente antes da admissão hospitalar.

Mesmo em situações onde a creatinina sérica basal está disponível, pequenas mudanças na creatinina sérica para o diagnóstico de LRA pode estar associada à elevada taxa de erro, principalmente em pacientes com creatinina sérica basal $\geq 1,5$ mg/dL (LIN et al., 2015).

Critério	RIFLE	AKIN	KDIGO
Diagnóstico			
		Aumento na Cr sérica $\geq 0,3$ mg/dL dentro de 48h ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por > 6 h	Aumento na Cr sérica $\geq 0,3$ mg/dL dentro de 48h ou $\geq 50\%$ dentro de 7 dias ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por > 6 h
Estadiamento			
Risco (RIFLE) ou estágio 1 (AKIN/KDIGO)	Aumento na Cr sérica de 50 a 99% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6 h a 12h	Aumento na Cr sérica de 0,3mg/dL ou 50 a 100% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6 h a 12h	Aumento na Cr sérica de 0,3 mg/dL ou 50 a 99% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6 h a 12h
Injúria (RIFLE) ou estágio 2 (AKIN/KDIGO)	Aumento na Cr sérica de 100 a 199% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12 h a 24h	Aumento na Cr sérica de 100 a 200% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12 h a 24h	Aumento na Cr sérica de 100 a 199% ou Débito urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12 h a 24h
Falha (RIFLE) ou estágio 3 (AKIN/KDIGO)	Aumento na Cr sérica $\geq 200\%$ ou Aumento na Cr sérica de $>0,5$ mg/dL a Cr sérica $>4,0$ mg/dL ou Débito urinário $<0,3$ mL/kg/h por > 24 h ou anúria >12 h ou Início de TRS	Aumento na Cr sérica $> 200\%$ ou Aumento na Cr sérica de $>0,5$ mg/dL a Cr sérica $\geq 4,0$ mg/dL ou Débito urinário $<0,3$ mL/kg/h por > 24 h ou anúria >12 h ou Início de TRS	Aumento na Cr sérica $\geq 200\%$ ou Aumento na Cr sérica de $\geq 0,3$ mg/dL a Cr sérica $\geq 4,0$ mg/dL ou Débito urinário $<0,3$ mL/kg/h por ≥ 24 h ou anúria ≥ 12 h ou Início de TRS
Perda(RIFLE)	Necessidade de TRS > 4 semanas		
Estágio final(RIFLE)	Necessidade de TRS > 3 meses		

RIFLE: risk, injury, failure, loss, end stage; AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Cr: Creatinina; TRS: terapia renal substitutiva
Fonte: PALEVSKY, 2017.

Quadro 1: Critérios de classificação e estadiamento da lesão renal aguda: RIFLE, AKIN e KDIGO

1.1.1.3 Modelo de cinética da creatinina sérica e lesão renal aguda em pacientes com doença renal crônica

Apesar de existirem diferenças significantes entre os critérios RIFLE e AKIN, ambos são baseados no aumento percentual ou absoluto da creatinina sérica em comparação a um valor de referência para confirmar o diagnóstico e a severidade da LRA. Um aumento absoluto no valor da Cr sérica é utilizado no diagnóstico e estadiamento da LRA em duas situações clínicas pela classificação do AKIN: (1) incremento agudo de Cr sérica de 0,3mg/dL classifica o paciente como estágio 1 de LRA; (2) aumento agudo da Cr sérica de 0,5mg/dL em pacientes com Cr sérica > 4mg/dL é considerado estágio 3 de LRA ou RIFLE “F (LIBÓRIO et al., 2013).

Torna-se muitas vezes difícil se considerar e ter certeza do valor da Cr sérica basal do paciente, uma vez que os critérios de classificação da LRA não levam em consideração doença renal crônica (DRC) prévia e seu possível impacto prognóstico. A classificação proposta por Waikar e Bonventre (2009) foi baseada no modelo de cinética da Cr sérica. Este sistema considera variações absolutas da Cr sérica em intervalos de tempo definidos (**quadro 2**).

Estágio	KDIGO	Cr sérica
1	1,5-1,9 x Cr basal ou Aumento Cr \geq 0,3mg/dL em 48h	Aumento de 0,3mg/dL em 24h ou Aumento de 0,5mg/dL em 48h
2	2,0-2,9 x Cr basal	Aumento de 0,5mg /dL em 24h ou Aumento de 1,0 mg/dL em 48h
3	3,0 x Cr basal ou Aumento Cr \geq 4,0mg/dL	Aumento de 1,0 mg/dL em 24h ou Aumento de 1,5mg/dL em 48h

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Cr: creatinina
Fonte: Libório et al., 2013

Quadro 2: Classificação de lesão renal aguda baseada nos critérios do modelo de cinética da creatinina sérica comparado ao KDIGO

A possível vantagem deste modelo em relação ao critério KDIGO pode ser observado em pacientes com DRC prévia, nos quais qualquer percentual de redução

no RFG pode resultar em aumento mais lento no percentual da Cr sérica quando comparados a pacientes sem DRC prévia (WAIKAR; BONVENTRE, 2009). Isso pode ter como resultado uma classificação diferente de severidade de LRA, apesar de apresentarem, nessa comparação, lesão renal semelhante (LIBÓRIO et al., 2013).

As implicações do tempo requerido para mudanças na CrS depois de uma redução na função renal não são simplesmente teóricas. O uso de aumentos percentuais na CrS para o diagnóstico de LRA pode levar ao atraso na inclusão de pacientes com DRC prévia em estudos. Shaw et al. (2008) evidenciaram uma relação inversa entre CrS basal e o percentual de mudança na CrS. Pacientes com elevada CrS basal tem em média menores aumentos percentuais na CrS após cirurgia cardíaca, mesmo com a DRC sendo claro fator de risco para LRA depois de cirurgia cardíaca.

De forma ideal, uma definição de LRA baseada na creatinina sérica deve levar em consideração a taxa de geração, o volume de distribuição e mudanças dinâmicas da creatinina sérica ao longo de determinado período. Daí a necessidade de formulação de um modelo baseado na cinética de CrS para definição de LRA.

1.1.1.4 Cinética do ritmo de filtração glomerular estimado na lesão renal aguda

A determinação do RFG enquanto a CrS está se modificando rapidamente, como na lesão renal aguda, é desafiadora e problemática. A ausência de um “estado de equilíbrio” contradiz à aplicação de equações em que se utiliza o *clearance* de creatinina. Nesse caso, na LRA há uma tendência de ocorrer redução na excreção de creatinina, permitindo que essa substância se acumule no organismo. De forma contrária, na fase de recuperação de LRA há uma tendência de maior excreção da creatinina do que no *steady state* ou na fase LRA instalada (CHEN, 2013).

Apesar das equações de cinética estimada do RFG (KeRFG) serem derivadas dos princípios acima, as fórmulas estimadas do RFG (RFG_e) são mais utilizadas e aplicadas na prática clínica em pacientes com DRC, como as fórmulas estimadas do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 1999; LEVEY et al., 2000; LEVEY et al., 2009; STEVENS et al., 2006). Nesse contexto, a avaliação clínica da DRC se encontra mais desenvolvida nos estudos, mas a avaliação da LRA

e sua recuperação começam a ser colocadas em maior evidência na literatura com o desenvolvimento das fórmulas da cinética da creatinina.

Algumas fórmulas para estimativa do *clearance* de creatinina foram desenvolvidas na LRA. Cada uma difere na sua abordagem matemática ou cálculo, mas são essencialmente embasadas nos princípios do balanço da creatinina a partir da sua taxa de produção e excreção e da sua taxa de mudança no plasma. Apesar de clinicamente validadas (CHIOU; HSU, 1975; MORAN; MYERS, 1985; YASHIRO et al., 2012; JELLIFE, 2002; BOUCHARD et al., 2010), as equações existentes não são utilizadas na rotina clínica por nefrologistas ou intensivistas. Talvez, tal fato ocorra, por conta das suas complexidades matemáticas ou necessidade de requisitos como taxa de geração de creatinina e seu volume de distribuição.

Chen (2013) propôs uma equação da cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) que é remanescente da equação do *clearance* da creatinina em um sentido de tornar os parâmetros de mais fácil lembrança e compreensíveis para serem manipulados como variáveis matemáticas. Além disso, a aplicação da KeRFG tem o propósito de desvendar padrões de RFG estimados que ficam encobertos dentro de cenários de mudanças de creatininas séricas.

A fórmula proposta é a seguinte, conforme a equação 1:

$$\text{KeRFG (ml/min)} = \frac{\text{SSCrS (mg/dL)} \times \text{CICr (ml/min)}}{\text{CrSmédia (mg/dL)}} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta\text{CrS (mg/dL)}}{\Delta\text{tempo(h)} \times \text{Max}\Delta\text{CrS/dia (mg/dL)}} \right) \quad (1)$$

Onde :

- SSCrS x CICr representa o produto da creatinina sérica no *steady state* (CrS inicial) e seu correspondente *clearance* de creatinina, refletindo a taxa de produção de creatinina. O CICr pode ser representado pelo RFG_e, utilizando a CrS basal.
- A CrS média é a média aritmética da soma de uma creatinina sérica final e uma creatinina sérica inicial, consecutivas.
- ΔCrS se refere a variação (diferença) da creatinina sérica entre a CrS final e a CrS inicial. De uma forma intuitiva, quanto maior for a variação da creatinina plasmática em dado período, maior será seu efeito na redução da função renal. Então, ΔCrS será proporcional em quanto o RFG será de maneira real reduzido ou aumentado *versus* o RFG no estado de equilíbrio.

- Δ tempo (h) corresponde ao intervalo de tempo (em horas) entre duas creatininas séricas consecutivas. De forma intuitiva, quanto menor for o tempo entre as mudanças na creatinina sérica, maior seu efeito na função renal.
- $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ se refere ao máximo aumento da creatinina sérica que se pode ocorrer por dia, se a perda da função renal for completa. Normalmente, esse valor máximo pode variar de 1,3 a 2,0 mg/dL por dia em pacientes em diálise em UTI. Pode ser considerado, então, um valor de $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ de 1,7 mg/dL para maioria dos pacientes adultos sem prejuízo na acurácia do modelo.

O valor do $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ algumas vezes deve ser ajustado pelo volume de distribuição da creatinina (VD), o qual é bem próximo do valor da água corporal total (ACT) do indivíduo segundo estudos experimentais (EDWARDS, 1959; MITCH; COLLIER; WALSER, 1980). Assim, em condições de ressuscitação volêmica vigorosa pode haver um efeito diluente na CrS, reduzindo seu aumento e mascarando a severidade da LRA, principalmente em UTI. Ao longo do tempo, o efeito cumulativo do balanço hídrico em muitos casos aumenta a ACT- como na anasarca-, reduzindo o $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$.

Dessa forma, recomenda-se o ajuste no $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ para se manter a acurácia da KeRFG. Tal ajuste deve ser feito baseado no balanço hídrico acumulado no período em estudo e pode ser calculado, conforme a equação 2:

$$\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia} = \frac{\text{SSCrS} \times \text{ClCr} \times 1,44}{\text{VD(L)}} \quad (2)$$

Onde:

- VD é o volume de distribuição de creatinina, sendo seu valor equivalente ao da ACT(L) estimada= 0,6 x peso (kg) para os homens e 0,5 x peso(kg) para mulheres;
- SSCrS = creatinina sérica no estado de equilíbrio;
- ClCr = *clearance* de creatinina

Apesar das mudanças de CrS dependerem de vários fatores e esse biomarcador fazer parte da definição da LRA, Dewitte et al. (2015) demonstraram que o modelo KeRFG reflete a cinética da creatinina sérica e pode ser utilizado como uma boa abordagem para diagnóstico e prognóstico ao lado de outros biomarcadores na LRA em pacientes em UTI.

1.2 PERGUNTA DE PARTIDA:

- O uso do modelo da cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) em pacientes criticamente enfermos em Unidade Terapia Intensiva (UTI) pode adicionar informação clínica e prognóstica, além dos modelos de classificação de Lesão Renal Aguda atualmente utilizados?

1.3 HIPÓTESES:

- O modelo de cinética do ritmo de filtração glomerular (KeRFG) pode adicionar novas informações prognósticas aos modelos vigentes de classificação de lesão renal aguda (LRA) em pacientes em UTI, como o KDIGO, reduzindo possíveis erros ou falhas desse sistema de escore;

- Quanto pior a cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG), maior a necessidade de terapêutica renal substitutiva, maior a mortalidade hospitalar e menor a sobrevida a longo prazo em pacientes criticamente enfermos em UTI.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o uso do modelo de cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) em pacientes criticamente enfermos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o modelo de KeRFG com o modelo de classificação de LRA-KDIGO, analisando seu papel como uma nova ferramenta a ser aplicada aos sistemas de escores já utilizados em LRA de pacientes em UTI;

- Avaliar os potenciais impactos da KeRFG como preditor da necessidade de início de TRS, da mortalidade hospitalar e da sobrevida a longo prazo em pacientes em UTI.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 BANCO DE DADOS- *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II*

O presente estudo se trata de um coorte retrospectivo utilizando um grande banco de dados. O projeto *Intelligent Monitoring Multiparameter in Intensive Care* (MIMIC-II), mantido pelo Laboratório de Fisiologia Computacional do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), contém dados sobre pacientes internados nas UTIs do Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center compreendidos entre os anos de 2001 e 2008 (SAEED et al., 2011). O banco de dados está disponível *on-line* gratuitamente, de modo que qualquer pesquisador que aceite o contrato de uso dos dados e assista ao “treinamento para proteção de seres humanos” pode solicitar autorização para acessar os dados. Este estudo foi aprovado pelos Conselhos de Revisão Institucional do Instituto de Tecnologia de Massachusetts e do Beth Israel Deaconess Medical Center e foi dispensado da necessidade da coleta e assinatura do termo de consentimento informado.

O banco de dados inclui dados básicos sobre a admissão e informações demográficas (dos quais nem todos foram utilizados no presente estudo), bem como sinais vitais, resultados de laboratório e radiologia, medicamentos, diagnósticos de alta hospitalar, anotações de enfermagem, resumos de alta da unidade e hospitalar e datas dos óbitos. O banco de dados MIMIC-II contém dados de pacientes de cinco tipos de UTIs: UTI clínica, UTI cirúrgica, UTI cardíaca, unidade de recuperação de cirurgia cardíaca e UTI neonatal. Outros dados clínicos inclusos no banco de dados incluem os registros da farmácia, registros de entrada de pedidos do provedor, registros de admissão e óbito, resumos de alta, e o CID-9 (Código Internacional de Doenças) das respectivas patologias.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes com idade superior a 15 anos com tempo de internação de mais de 48 horas na UTI e com pelo menos três medidas de creatinina séricas. Em relação aos critérios de exclusão, foram considerados: tempo de internação em UTI inferior a 24 horas, pacientes com

transplante renal prévio, aqueles com diagnóstico prévio de doença renal crônica (DRC) avançada (RFG<30 ml/min) , aqueles que foram submetidos a TRS antes da admissão em UTI e aqueles com creatinina sérica > 4mg/dL na admissão em UTI.

3.3 Coleta de dados

Todos os dados foram extraídos do banco de dados MIMIC-II (versão 2.6) e incluiu informações demográficas (por exemplo, idade, sexo) e informação clínicas dos registros de admissão em UTI. Os seguintes dados de internação foram coletados nas primeiras 24h de internação em UTI : registro do peso corporal em Kg na admissão, tipo de admissão (eletiva ou emergência), tipo de UTI (clínica, coronariana, cirúrgica ou de cirurgia cardíaca), diagnóstico de sepse como descrito por Angus et al. (2016), primeira dosagem de creatinina sérica (CrS) disponível e os escores de gravidade da doença, definidos pelo SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score- II*) (LE GALL, J.R.; LEMESHOW, S.; SAULNIER F., 1993) e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (VINCENT, J.L. et al., 1998). Nos primeiros sete dias de internação em UTI, foram coletados diariamente dados de creatinina sérica, necessidade de uso de drogas vasoativas e necessidade de ventilação mecânica.

3.4 Cinética do Ritmo de Filtração Glomerular Estimado (KeRFG)

A KeRFG foi calculada durante os primeiros 7 dias de internação em UTI conforme a seguinte equação (CHEN, 2013):

$$\text{KeRFG (ml/min)} = \frac{\text{CrS basal(mg/dL)} \times \text{RFGe (ml/min)}}{\text{CrS média (mg/dL)}} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta\text{CrS (mg/dL)}}{\Delta\text{tempo(h)} \times \text{Max}\Delta\text{CrS / dia}}\right)$$

Onde :

- RFGe é o ritmo de filtração glomerular estimado usando a CrS basal;
- A CrS média é a média aritmética da soma de duas medidas de CrS consecutivas;
- ΔCrS se refere à variação (diferença) da creatinina sérica entre a CrS final e a CrS inicial. Ou seja, mudança na CrS;
- Δtempo (h) corresponde ao intervalo de tempo entre duas creatininas séricas consecutivas em horas.

- $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ se refere ao máximo aumento da creatinina sérica que se pode atingir por dia, se a perda da função renal for completa.

A fórmula acima foi derivada da CrS inicial, do volume de distribuição, da taxa de produção de creatinina e da diferença quantitativa entre as CrS em determinado tempo. Foram incluídas todas as CrS com pelo menos 6 horas de diferença e não mais de 48h de diferença entre as coletas. A KeRFG foi calculada para cada intervalo entre duas CrS consecutivas.

O volume de distribuição de creatinina não precisa ser igual a ACT, mas pode ser expressa como uma função da taxa de produção de creatinina. Assim, esse volume de distribuição pode corresponder a uma taxa de produção de creatinina que pode aumentar a concentração de creatinina se o RFG tendesse a zero, ou seja, se não houvesse excreção dessa substância. Dessa forma, como só há produção de creatinina e não há eliminação, essa situação pode descrever o máximo aumento da CrS em um dia ($\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$).

A fim de se obter o valor de $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$, foram identificados 94 pacientes com anúria e coletadas duas CrS separadas em 24h, sem a realização de TRS nesse intervalo. Foram utilizados esses valores obtidos de $\text{Max}\Delta\text{CrS}/\text{dia}$ para sexo masculino e sexo feminino com o objetivo de ser mais fidedigno à população em estudo, ao invés de se utilizar o valor fixo de 1,7mg/dL/dia (CHEN, 2013).

Uma vez que o MIMIC-II não fornece informações laboratoriais prévias à admissão em UTI, a menor CrS disponível durante a internação em UTI antes da realização de TRS foi usada como função renal basal e o CICr basal foi calculado usando a fórmula do CKD-EPI (LEVEY et al., 2009). Qualquer CrS depois do início de TRS não foi considerada neste estudo. Após isso, para excluir qualquer influência de DRC prévia ou LRA adquirida fora da UTI, foi realizada análise de sensibilidade utilizando apenas os pacientes admitidos em UTI com RFGe >70 ml/min/ $1,73$ m².

3.5 Definição de Lesão Renal Aguda

Lesão renal aguda foi definida de acordo com os critérios do *Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO* (KDIGO, 2012), ou seja, os níveis de CrS e o débito urinário (DU) foram utilizados para classificar o estágio da LRA-KDIGO em

que o paciente se encontrava. Os pacientes foram classificados de acordo com o máximo estágio de KDIGO alcançado durante os 7 dias de internação em UTI. Como a necessidade de TRS foi analisada como um desfecho, não foi considerada como regra para os pacientes que a iniciaram antes de alcançar o estágio 3 do KDIGO. O débito urinário foi coletado em períodos fixos de 6h (MACEDO et al., 2011), iniciando-se na admissão na UTI. Para ser aceitável e permitir o estadiamento do paciente baseado no DU do KDIGO, deveria haver pelo menos 6h de aferição dessa variável entre duas coletas.

Kellum et al. (2015) recentemente descreveram que o risco de mortalidade de LRA durante o internamento hospitalar e durante o ano seguinte é maior em pacientes que preencham tanto o critério de DU como de CrS para LRA, utilizando-se o KDIGO. Na tentativa de excluir a KeRFG como mais uma abordagem a descrever o incremento da CrS, foi realizada uma segunda análise de sensibilidade utilizando o critério isolado da CrS do KDIGO.

3.6 RFG estimado usando uma equação de CrS em estado de equilíbrio

Apesar da KeRFG, de uma forma teórica, poder providenciar uma melhor estimativa do RFG do que equações que utilizam a CrS em estado de equilíbrio (*steady state*), foi avaliada também a mais recente equação proposta CKD-EPI (LEVEY et al., 2009), utilizando a maior CrS durante os primeiros 7 dias de internação hospitalar para prever os desfechos principais.

3.7 Desfechos

Os desfechos dos pacientes em estudo incluíram necessidade de TRS durante internamento em UTI, mortalidade hospitalar e sobrevida em um ano.

3.8 Análise estatística

Aplicou-se estatística descritiva inicialmente, incluindo médias, desvios padrão ou frequências para descrever a população em estudo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os pacientes foram alocados em grupos de acordo com a pior KeRFG (KeRFG >70 ml/min; KeRFG 45-70ml/min; KeRFG 30-45ml/min e KeRFG <30 ml/min). Variáveis foram analisadas utilizando para normalidade o teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis paramétricas foram

comparadas utilizando-se o teste t e para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado.

Um modelo de regressão logística foi realizado para avaliar a associação entre KeRFG categorizada em grupos com a mortalidade hospitalar de acordo com KDIGO-LRA. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística : idade, sexo, *Simplified Physiology Score* (SAPS-II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), principais comorbidades (hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, linfoma, câncer metastático, doença hepática, obesidade), tipo de admissão (clínica ou cirúrgica), drogas vasoativas, necessidade de ventilação mecânica e RFG estimado basal. O modelo de Cox foi realizado para avaliar sobrevida pelo escore de LRA-KDIGO e a pior KeRFG depois de ajustado para comorbidades, RFG estimado basal e idade. Todas as análises foram realizadas utilizando SPSS 19.0 para Windows (Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes em estudo

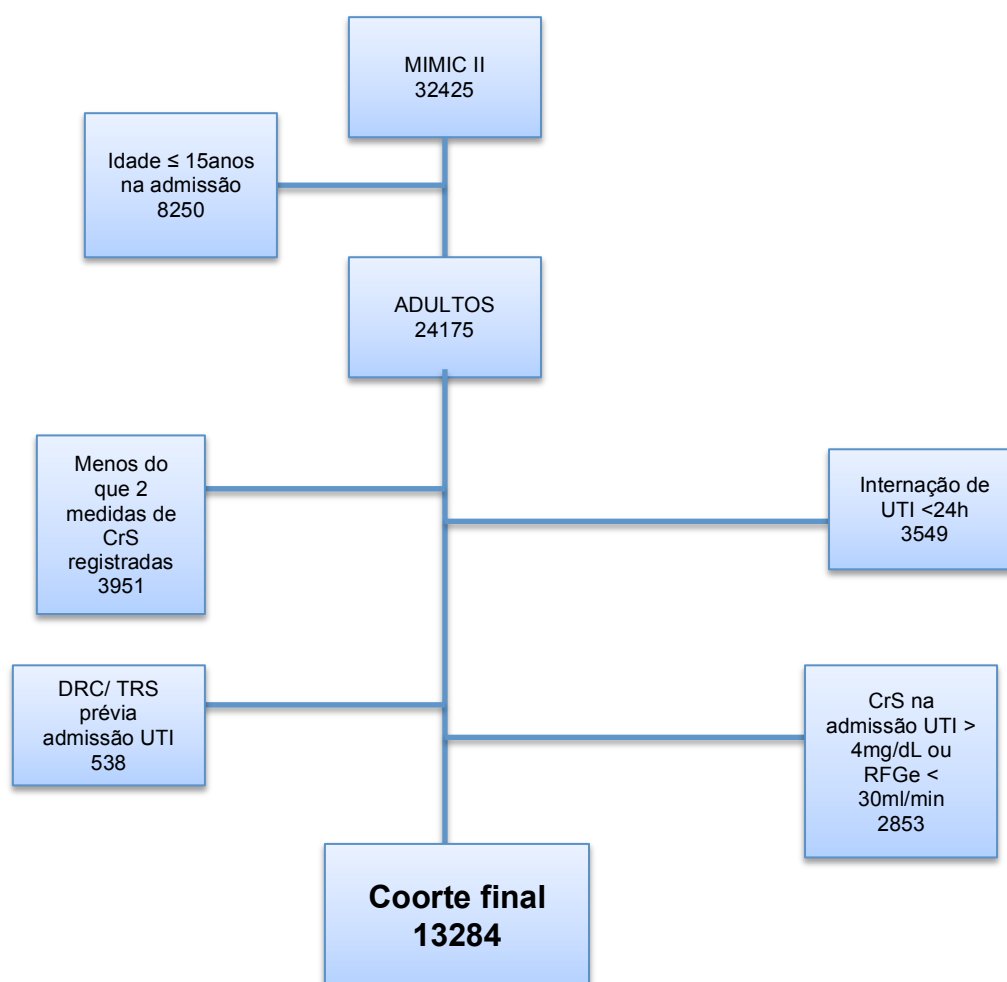
O banco de dados MIMIC-II contém dados de 32425 pacientes, sendo que 24175 eram adultos >15 anos na época da admissão. Pacientes com duração de internamento menor que 24 horas (n= 3549), aqueles com menos do que duas dosagens de creatinina sérica em um período de 48h (n=3951) e pacientes com DRC ou TRS prévia à admissão na UTI (n=538) foram excluídos da análise. Adicionalmente, pacientes que na admissão da UTI apresentassem CrS maior do que 4mg/dL ou RFG estimado menor do que 30ml/min (n=1694) foram também excluídos (**figura 1**). Após todas as exclusões, 13284 pacientes foram elegíveis para análise no presente estudo. Mais de 85% das CrS usadas para calcular a KeRFG apresentavam um intervalo entre 20 a 28 horas.

Para explorar a associação entre KeRFG reduzida e os desfechos observados, foi categorizado a pior KeRFG alcançada durante os primeiros 7 dias de internação do paciente na UTI. Os valores de corte da KeRFG (30, 45 e 70ml/min) foram escolhidos para manter a melhor capacidade discriminatória de mortalidade hospitalar em comparação com a pior KeRFG como uma variável contínua (**figura 2**).

A **tabela 1** fornece as características dos pacientes de acordo com a piora da KeRFG. Pacientes com a menor KeRFG durante os primeiros 7 dias de internação em UTI estavam mais propensos a ter mais comorbidades (exceto hipertensão arterial), apresentarem mais diagnóstico de sepse e se encontrarem em vigência de doença mais severa com necessidade de drogas vasoativas e ventilação mecânica. Cerca de 40% dos pacientes da amostra total foram admitidos como pacientes cirúrgicos. A menor KeRFG obtida foi em média $88,2 \pm 15,7$ ml/min para o grupo de pacientes com KeRFG >70ml/min e $15,6 \pm 8,1$ ml/min para o grupo com KeRFG <30ml/min.

Nessa alocação dos grupos de pior KeRFG, foi observado que 48% dos pacientes com pior KeRFG obtida <30ml/min apresentavam diagnóstico de sepse e maiores medianas de escores de gravidade SAPS-II e SOFA. Ao longo dos grupos alocados, foi observado uma tendência a uma piora desses escores com a redução

da KeRFG obtida durante a internação em UTI.



MIMIC: Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care ; UTI: unidade de terapia intensiva; CrS: creatinina sérica; DRC: doença renal crônica; TRS: terapia renal substitutiva; RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado

Figura 1: Distribuição dos pacientes no banco de dados MIMIC –II com critérios de exclusão e amostra final do estudo de coorte retrospectivo

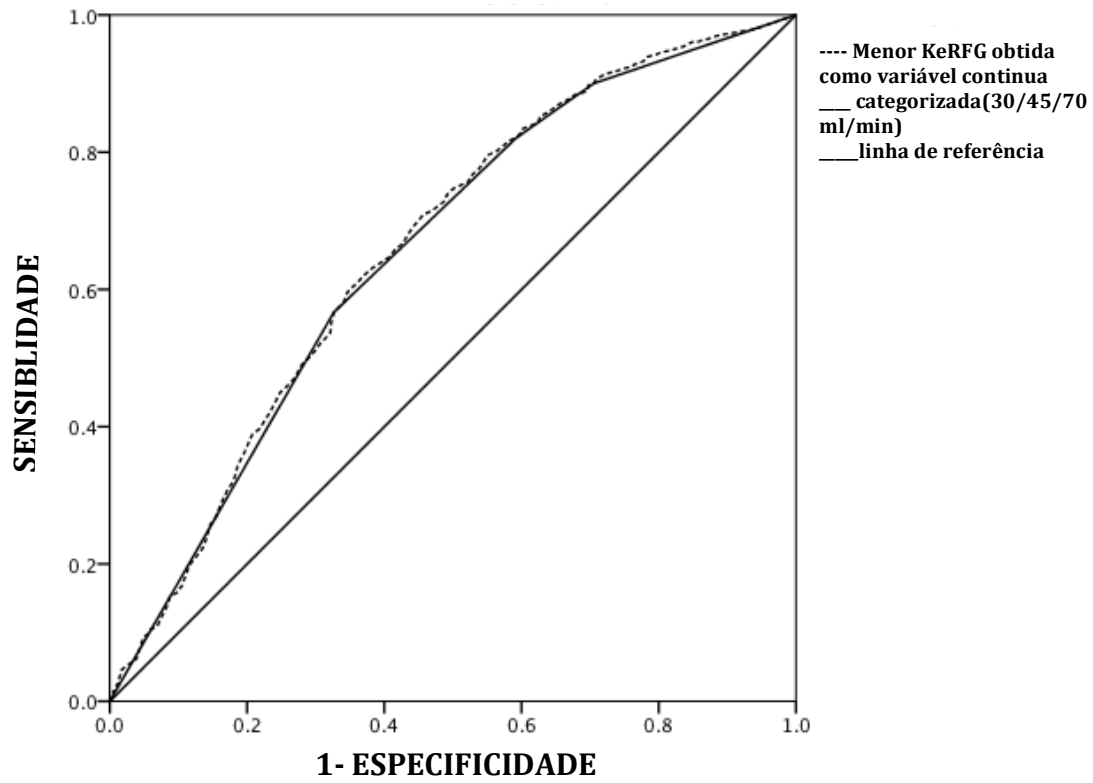


Figura 2: Habilidade discriminativa da menor KeRFG obtida como variável contínua ou categorizada em prever a mortalidade hospitalar.

Tabela 1: Características dos pacientes de acordo com a menor KeRFG nos 7 primeiros dias de internação em UTI.

	Total de pacientes (n=13284)	Menor KeRFG >70 mL/min (n=7089)	Menor KeRFG 45-70 mL/min (n=3420)	Menor KeRFG 30-45 mL/min (n=1112)	Menor KeRFG <30 mL/min (n=1663)	p
Idade (anos), média ±DP	63,3±17,3	60,3±17,3	66,8±16,6	69,5±15,2	64,6±17,0	<0.001
Masculino, n (%)	7067(53,2)	3850(54,3)	1772 (51,8)	596 (53,6)	849 (51,0)	0.196
Hipertensão, n (%)	4076(30,7)	2349(33,1)	1073(31,4)	311 (28,0)	343 (20,6)	<0.001
Diabetes não complicada, n (%)	2477 (18,6)	1294 (18,2)	676 (19,8)	238 (21,4)	269 (16,2)	0.001
Diabetes complicada, n (%)	604 (4,5)	175 (2,5)	208 (6,1)	69 (6,2)	152 (9,1)	<0.001
Obesidade, n (%)	205 (1,5)	102 (1,4)	54 (1,6)	16 (1,4)	32 (1,9)	0.084
Insuficiência cardíaca, n (%)	2566 (19,3)	1051 (14,8)	762 (22,3)	289 (26,0)	464 (27,9)	<0.001
DPOC, n (%)	2054 (15,5)	1045 (14,7)	567 (16,6)	190 (17,1)	252 (15,1)	0.087
Arritmia cardíaca, n (%)	2414 (18,2)	1180 (16,6)	672 (19,6)	224 (20,1)	338 (20,3)	<0.001
Doença hepática, n (%)	727 (5,5)	334(4,7)	155(4,5)	82 (7,4)	156 (9,4)	<0.001
Câncer metastático, n (%)	620 (4,7)	333 (4,7)	167 (4,9)	39 (3,5)	81 (4,9)	0.197
Pacientes cirúrgicos, n (%)	5275 (39,7)	2746 (38,7)	1512 (44,2)	471 (42,4)	546 (32,8)	<0.001
Sepse, n (%)	3964 (29,8)	1666 (23,5)	1084 (31,7)	415 (37,3)	799 (48,0)	<0.001
SAPS-II na admissão UTI, mediana (VIQ)	33 (24-41)	29 (22-38)	34 (27-43)	38 (30-47)	40 (31-49)	<0.001
SOFA na admissão UTI, mediana (VIQ)	6 (3-9)	5 (3-8)	7 (3-9)	8 (4-11)	9 (5-12)	<0.001
RFGe na admissão UTI(mL/min), média ±DP	109,0±33,9	129,0±38,8	97,5±29,9	80,9±26,0	64,4±34,7	<0.001
Drogas vasoativas, n (%)	4793 (36,1)	2035 (28,7)	1377 (40,3)	539 (48,5)	842 (50,6)	<0.001
Ventilação mecânica, n (%)	8484 (63,9)	4022 (56,7)	2359 (69,0)	837 (75,3)	1266 (76,1)	<0.001
Menor KeRFG durante primeiros 7 dias UTI(mL/min) média ± DP	66,4±29,1	88,2±15,7	56,3±7,2	34,5±4,3	15,6±8,1	<0.001
Tempo internação UTI, dias mediana (VIQ)	3,3 (2,1-6,1)	2,8 (1,8-4,8)	3,7 (2,3 -6,9)	4,3 (2,6-7,7)	5,3 (3,1-10,2)	<0.001
Tempo internação hospitalar, dias mediana (VIQ)	9 (6-15)	8 (4-13)	9 (6-16)	11 (7-18)	12 (8-21)	<0.001
Mortalidade UTI, n (%)	1023 (7,7)	275 (3,9)	253 (7,4)	134 (12,0)	361 (22,7)	<0.001
Mortalidade hospitalar, n (%)	1562 (11,8)	499 (7,0)	420 (12,2)	180 (16,2)	463 (27,8)	<0.001

SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment ; RFGe: ritmo de filtração glomerular estimada; UTI: unidade de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; KeRFG: cinética estimada do ritmo de filtração glomerular

4.2 Principais desfechos de acordo com a pior KeRFG obtida

Como demonstrado na **tabela 1**, a redução na pior KeRFG obtida confere uma tendência ao incremento na mortalidade hospitalar, elevando-se de 7,0% (KeRFG >70ml/min) a 27,8% (KeRFG <30ml/min). Da mesma forma, a mortalidade em UTI foi maior com a menor KeRFG <30ml/min, 22,7% *versus* 3,9% quando a pior KeRFG >70ml/min. Esta associação também foi observada em outros desfechos avaliados, como tempo de internação hospitalar (mediana de 8 dias para KeRFG >70ml/min *versus* mediana de 12 dias para KeRFG <30ml/min) e tempo de internação em UTI (mediana de 2,8 dias para KeRFG >70ml/min *versus* 5,3 dias para KeRFG <30 ml/min).

4.3 Relação entre a pior KeRFG obtida e o estágio da Lesão Renal Aguda

A distribuição de pacientes de acordo com o estágio da LRA-KDIGO e a pior KeRFG obtida são demonstrados na **tabela 2**. Não foi evidenciada uma boa concordância entre severidade da LRA e a pior KeRFG obtida. Pode ser identificado que no grupo de KeRFG >70ml/min/1,73 m², há um grande número de pacientes com LRA-KDIGO (estágios 1 a 3).

Apesar de muitos desses pacientes serem classificados de acordo apenas com o critério de débito urinário do KDIGO, 1008 pacientes apresentaram LRA-KDIGO (estágios de 1 a 3), quando foi utilizado apenas o critério de CrS dessa classificação e, mesmo assim, apresentavam pior KeRFG >70ml/min/1,73 m² (**tabela 3**).

Mesmo quando são analisados os pacientes na admissão em UTI com RFGe >70ml/min conforme **tabela 4**, para se excluir pacientes com DRC prévia, 2390 pacientes apresentaram KeRFG <45ml/min, mas não apresentaram LRA ou se encontravam apenas no estágio 1 de LRA-KDIGO.

Tabela 2: Desfechos para todos os pacientes de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseada nos critérios de débito urinário e creatinina sérica do KDIGO e pior KeRFG obtida durante internação em UTI.

KDIGO baseado DU and CrS	Pior KeRFG obtida durante internação em UTI				
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	Total
Sem LRA	2764	841	143	174	3922
Morte (%)	4,1	6,4	6,3	12,1	5,0
TRS (%)	0,3	0,4	-	0,6	0,3
Estágio 1	2322	1124	304	246	3996
Morte (%)	4,0	9,5	9,5	15,0	6,6
TRS (%)	0,5	1,4	1,6	1,6	0,9
Estágio 2	1689	1169	457	511	3826
Morte(%)	14,3	16,1	19,9	22,1	16,5
TRS (%)	0,4	0,4	6,3	4,3	1,6
Estágio 3	314	286	208	732	1540
Morte(%)	16,5	25,5	24,5	40,0	30,4
TRS (%)	6,4	7,3	10,6	44,0	25,0
Total	7089	3420	1112	1663	13284
Morte (%)	7,0	12,2	16,2	27,8	11,8
TRS (%)	0,7	1,3	4,6	21,0	3,7

KDIGO: Kidney Disease Improving Outcomes; KeRFG: cinética estimada do ritmo de filtração glomerular; CrS: creatinina sérica; DU: débito urinário; LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal de substituição. Cores denotam padrões similares de desfecho.

Tabela 3: Desfechos para todos os pacientes de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseada apenas no critério de creatinina sérica do KDIGO e menor KeRFG obtida durante internação em UTI

KDIGO baseado CrS	Pior KeRFG obtida durante internação em UTI				
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	Total
Sem LRA	6081	2163	424	396	9064
Morte(%)	6,9	10,1	11,6	16,2	8,6
TRS (%)	0,5	0,8	2,4	0,5	0,6
Estágio 1	412	663	265	251	1591
Morte(%)	8,4	13,0	12,1	26,0	13,8
TRS (%)	0,7	1,1	1,1	2,8	1,3
Estágio 2	384	398	260	385	1427
Morte(%)	7,5	12,8	19,6	28,0	16,7
TRS(%)	-	0,8	6,2	10,9	4,3
Estágio 3	212	196	163	631	1202
Morte(%)	9,0	17,3	29,4	35,5	26,9
TRS(%)	8,9	8,7	13,5	47,2	29,6
Total	7089	3420	1112	1663	13284
Morte(%)	7,0	12,2	16,2	27,8	11,8
TRS (%)	0,7	1,3	4,6	21,0	3,7

KDIGO: Kidney Disease Improving Outcomes; KeRFG: cinética estimada do ritmo de filtração glomerular; CrS: creatinina sérica; LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal de substituição. Cores denotam padrões similares de desfecho

Tabela 4: Desfechos para pacientes com RFG estimado >70ml/min na admissão em UTI de acordo com a severidade da lesão renal aguda baseada no KDIGO e na pior KeRFG obtida durante internação em UTI.

KDIGO Estágio	Pior KeRFG obtida durante internação em UTI				Total
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	
Sem LRA	2764	769	137	158	3828
Morte(%)	4,1	5,9	5,1	10,7	3,9
TRS (%)	0,3	0,4	-	-	0,2
Estágio 1	2322	881	237	208	3648
Morte(%)	4,0	7,3	7,2	15,4	5,3
TRS(%)	0,5	1,8	2,1	1,9	1,0
Estágio 2	1689	781	244	305	3019
Morte(%)	14,3	15,6	13,9	20,7	14,9
TRS(%)	0,4	0,6	3,7	3,9	1,1
Estágio 3	314	154	91	250	809
Morte(%)	16,5	21,4	28,5	34,4	24,8
TRS(%)	6,4	10,3	15,4	42,0	23,5
Total	7089	2585	709	921	11304
Morte(%)	7,0	10,2	11,8	21,5	8,7
TRS (%)	0,7	1,5	3,9	13,1	2,0

KDIGO:Kidney Disease Improving Outcomes; KeRFG: cinética estimada do ritmo de filtração glomerular; LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal de substituição. Cores denotam padrões similares de desfecho.

4.4 Impacto da pior KeRFG obtida na mortalidade hospitalar

Como evidenciado na **tabela 2**, a mortalidade hospitalar aumentou de acordo com a piora da KeRFG obtida durante os primeiros 7 dias de internação em UTI. Da mesma forma, é possível se identificar a tendência a um incremento na mortalidade hospitalar tanto no avanço dos estágios de KDIGO como também da mesma forma proporcional no avanço da piora da KeRFG obtida. Por exemplo, pacientes com LRA-KDIGO estágio 3 mas com KeRFG >70ml/min/1,73 m² apresentaram uma mortalidade hospitalar de 16,5%, próxima a mortalidade hospitalar dos pacientes com KeRFG <30ml/min/1,73 m², mas sem LRA ou estágio 1 pelo KDIGO. Entretanto, foi evidenciado que a mortalidade aumentava para 40% quando tanto o estágio 3 de LRA-KDIGO como a KeRFG <30ml/min/1,73 m² estavam presentes.

Com propósito ilustrativo, foi reduzido o número de grupos baseados nas taxas de mortalidade similares (de acordo com as cores das **tabelas 2, 3 e 4**). Com o objetivo de excluir que os achados fossem uma outra maneira de se determinar elevadas taxas de mortalidade em pacientes que preenchiam critérios de DU e CrS do KDIGO (KELLUM et. al, 2015), foi realizada uma análise de sensibilidade entre o

critério KDIGO baseado apenas na CrS e na menor KeRFG obtida (**tabela 3**). De forma geral, não houve mudança nos resultados obtidos.

Para melhor comparação, foi avaliado o RFG_e usando a equação do CKD-EPI com a maior CrS obtida. Conforme **tabela 5**, apesar de ocorrer um aumento na mortalidade hospitalar, isso só se mantém verdadeiro em pacientes sem LRA. Não há um incremento na mortalidade hospitalar em cada estágio de 1 a 3 do LRA-KDIGO, de acordo com RFG_e obtido pelo CKD-EPI.

Tabela 5: Desfechos para pacientes de acordo com critério da CrS máxima do KDIGO e o pior RFG_e estimado pela equação do CKD-EPI utilizando a máxima CrS

KDIGO baseado CrS	Pior RFG _e obtido usando o CKD-EPI durante internação em UTI				
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	Total
Sem LRA	2350	1412	77	83	3922
Morte (%)	4,3	5,9	6,5	8,4	5,0
TRS (%)	0,6	0,3	1,3	1,2	0,3
Estágio 1	1570	1357	1044	25	3996
Morte (%)	5,2	6,1	9,4	8,0	6,6
TRS (%)	0,5	1,3	1,1	-	0,9
Estágio 2	869	1084	786	1087	3826
Morte(%)	17,4	18,1	18,9	12,4	16,5
TRS (%)	0,8	0,7	1,4	3,2	1,6
Estágio 3	49	97	83	1311	1540
Morte(%)	59,1	49,4	59,0	26,0	30,4
TRS (%)	4,1	4,1	7,2	28,4	25,0
Total	4838	3950	1990	2506	13284
Morte (%)	7,5	10,4	15,1	19,4	11,8
TRS (%)	0,5	0,9	1,5	16,3	3,7

KDIGO: Kidney Disease Improving Outcomes; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; RFG_e: ritmo de filtração glomerular estimado; LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal de substituição.

Para melhor analisar a associação entre a pior RFG_e obtida e a mortalidade hospitalar, foi ajustada essa associação para potenciais fatores de confusão e avaliada a razão de chances (*odds ratio*-OR) dentro de cada estágio de LRA-KDIGO (**tabela 6**). Foi observado que RFG_e pelo CKD-EPI foi independentemente associado a mortalidade hospitalar apenas em pacientes sem LRA.

Tabela 6: Razão de chances ajustada para mortalidade hospitalar, utilizando o pior RFGe pelo CKD-EPI usando a CrS máxima

	Sem LRA (n=3922)	LRA estágio1 (n=3996)	LRA estágio 2 (n=3826)	LRA estágio 3 (n=1540)
	OR (95%IC)	OR (95%IC)	OR (95%IC)	OR (95%IC)
RFGe	Referência	Referência	Referência	Referência
>70mL/min				
45-70mL/min	1,34 (0,76-2,39)	0,82 (0,59-1,12)	0,78 (0,60-1,08)	1,07 (0,68-1,66)
30-45mL/min	3,12 (1,96-7,66)	0,87 (0,58-1,31)	0,81 (0,61-1,06)	0,84 (0,56-1,76)
<30mL/min	4,0 (2,11- 10,14)	1,41 (0,85-2,35)	0,79 (0,58-1,08)	0,77 (0,52-1,14)

Ajustada para idade, sexo, Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), principais comorbidades (hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, linfoma, câncer metastático, doença hepática, obesidade), tipos de admissão (clínica ou cirúrgica) e ritmo de filtração glomerular estimado.

RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado. LRA: lesão renal aguda.

4.5 Piora da KeRFG e necessidade de terapia renal substitutiva

Foi avaliado se a piora da KeRFG estava associada com a necessidade de TRS além da classificação do KDIGO durante o internamento em UTI. Na **tabela 2**, pode ser observado que o grupo de pacientes com KDIGO estágio 3 e a pior KeRFG obtida >70 ml/min ou a pior KeRFG <30ml/min e KDIGO estágio 1 ou 2, a taxa de necessidade de TRS não foi maior do que 10%. Entretanto, quando os pacientes apresentavam de forma concomitante LRA-KDIGO estágio 3 e KeRFG <30ml/min, a necessidade de TRS atingiu 44%.

4.6 Lesão renal aguda, piora da KeRFG atingida e sobrevida a longo prazo

Após ajuste para comorbidades, RFGe basal e idade, a sobrevida em 1 ano após a admissão em UTI seguiu um padrão similar assim como a mortalidade hospitalar já demonstrada na **tabela 2**. Na **figura 3**, foi evidenciada curvas semelhantes entre os grupos analisados, exceto do grupo que representa estágio 3 de LRA-KDIGO e KeRFG <30ml/min, representando uma menor sobrevida em 1 ano quando comparado aos demais grupos alocados.

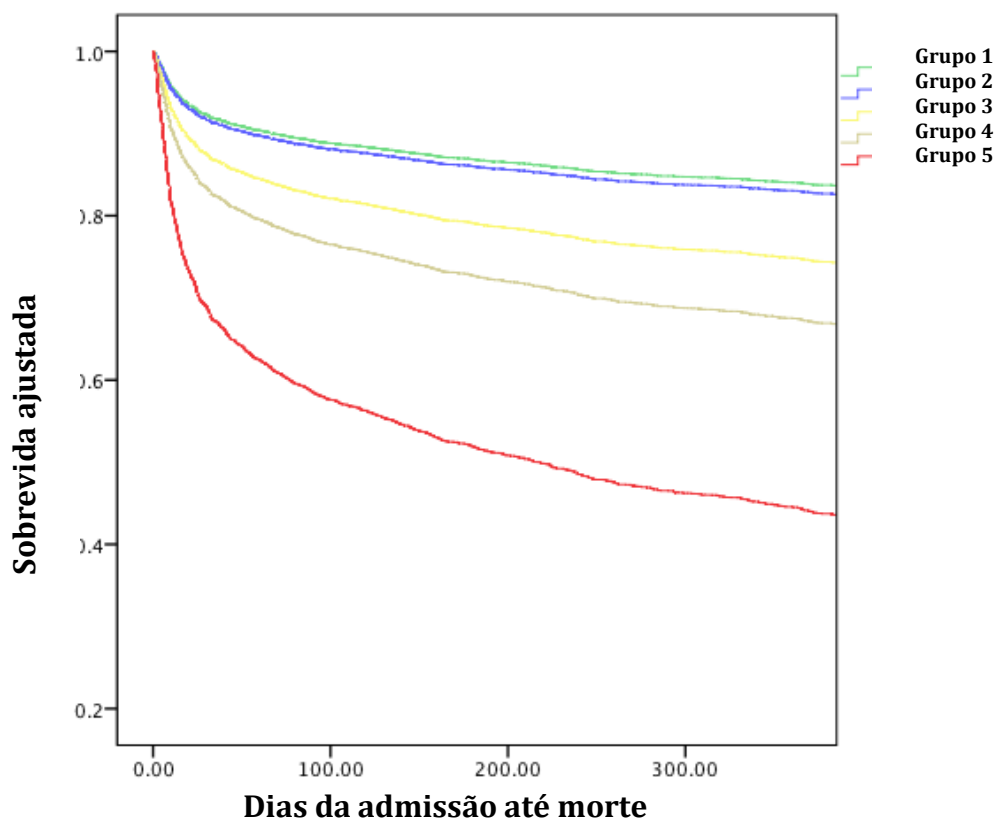


Figura 3: Sobrevida em 1 ano ajustada para todos os pacientes.

Comorbidades, RFGe basal e idade ajustadas para sobrevida em 1 ano pelos critérios de severidade de lesão renal aguda e menor KeRFG obtida. Grupo 1(verde), sem LRA e KeRFG ≥ 30 ml/min ou LRA estágio 1 e KeRFG ≥ 70 ml/min; Grupo 2 (azul), LRA estágio 1 e KeRFG entre 30 e 70ml/min; Grupo 3 (amarelo), LRA estágio 2 e KeRFG > 45 ml/min ou estágio 3 e KeRFG ≥ 70 ml/min ou sem LRA/ LRA estagio 1 e KeRFG < 30 ml/min; Grupo 4 (marrom), LRA estágio 2 e KeRFG < 45 m/min ou LRA estagio 3 e KeRFG entre 30 e 69 ml/min; Grupo 5 (vermelho), LRA estágio 3 e KeRFG < 30 ml/min. Todas as diferenças dos grupos foram estatisticamente significantes ($p < 0.001$).

4.7 Análise de sensibilidade

Além de ter sido feita uma análise em separado de pacientes que apresentavam RFGe > 70 ml/min na admissão em UTI e considerado apenas o critério de CrS do KDIGO, foi realizada uma análise em outro subgrupo de apenas pacientes não-oligúricos (pacientes com KDIGO 3 pelo critério de débito urinário foram excluídos). Os resultados estão demonstrados na **tabela 7** e apresentaram-se, no geral, semelhantes em relação à maior necessidade de TRS e maior mortalidade hospitalar no grupo com estágio 3 de LRA-KDIGO e menor KeRFG < 30 ml/min/1,73m².

Tabela 7: Desfechos em pacientes não oligúricos de acordo com a severidade de LRA baseada na CrS máxima e na menor KeRFG obtido. Excluídos pacientes com LRA estágio 3 por critério de débito urinário.

KDIGO	Menor KeGFR obtida durante internação em UTI				Total
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	
Sem LRA	2795	836	139	160	3930
Morte (%)	4,2	6,3	6,5	13,1	5,1
TRS (%)	0,4	0,4	-	0,6	0,4
Estágio 1	2337	1117	301	235	3990
Morte(%)	4,0	9,5	9,6	15,7	6,6
TRS (%)	0,5	1,4	1,7	1,7	0,9
Estágio 2	1704	1164	454	507	3826
Morte(%)	14,5	16,1	19,6	22,1	16,6
TRS (%)	0,4	0,4	5,3	4,3	1,5
Estágio 3	224	186	147	331	888
Morte (%)	4,0	7,0	14,3	29,3	15,8
TRS (%)	6,7	8,6	9,5	39,3	19,7
Total	7060	3303	1041	1233	12637
Morte (%)	6,6	10,9	14,2	21,7	9,8
TRS (%)	0,6	1,2	4,1	12,7	2,2

KDIGO: Kidney Disease Improving Outcomes; KeRFG: cinética estimada do ritmo de filtração glomerular; LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal de substituição. Cores denotam padrões similares de desfecho.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Uso da KeRFG em pacientes em UTI

Neste estudo, o uso do modelo KeRFG em pacientes criticamente enfermos em UTI foi avaliado pela primeira vez, de acordo com a revisão da literatura até o presente momento. A pior KeRFG obtida nos primeiros 7 dias de internação em UTI foi associada com piores desfechos no curto e longo prazos, como a necessidade de TRS, na mortalidade hospitalar e na sobrevivência de 1 ano. Além disso, a pior KeRFG obtida parece não ter um papel de substituta, mas de ferramenta auxiliar em informações prognósticas adicionais aos sistemas atuais de classificação e severidade de LRA.

Apesar de avanços significativos terem ocorrido no diagnóstico e prognóstico da LRA depois do desenvolvimento de sistemas de classificação por consenso, alguns questionamentos permanecem enquanto os pacientes com LRA são avaliados. As classificações de LRA atuais não são capazes em discernir prognóstico entre pacientes com LRA “pura” e “agudização” de DRC prévia (LIBÓRIO et al., 2013).

Outra possível falha desse sistema de escores de LRA se refere ao tempo em que os pacientes desenvolvem completamente os efeitos da severidade da LRA. De forma teórica, o cálculo utilizado pelo modelo da KeRFG, mesmo em situações em que a CrS muda rapidamente, pode evitar essas lacunas apresentadas pelo sistema atual de classificação de LRA.

5.2 Relação entre a KeRFG e o LRA-KDIGO

Os resultados da presente pesquisa demonstraram importantes achados. Primeiro, foi evidenciado que não há concordância plena entre o escore de severidade da LRA pelo KDIGO e a pior KeRFG obtida em pacientes em UTI. Alguns pacientes apresentavam LRA-KDIGO estágio 3, mas mantinham KeRFG $>70\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$. Tal achado pode ser explicado pelo lento aumento da CrS ao longo do tempo.

Por exemplo, um paciente tem uma CrS basal de 0,6 mg/dL e pode aumentar 0,3mg/dL a cada 48h, chegando a 1,8 mg/dL depois de 7 dias. Esse paciente pode ser classificado como LRA-KDIGO estágio 3, mas sua KeRFG nunca foi menor do

que 70 ml/min/1,73 m². Entretanto, outros pacientes podem ter uma redução severa da KeRFG, mas não apresentar LRA ou apresentar estágios mais precoces de LRA. Tal fato pode ocorrer com pacientes que já apresentem RFGe de base reduzido

Entretanto, quando são avaliados apenas os pacientes admitidos em UTI com RFGe >70ml/min/1,73 m² (**tabela 4**), fica evidenciado que a maioria desses pacientes não apresentam redução do RFGe basal. Nesse caso, o aumento da CrS não foi muito elevado, mas ocorreu dentro de um curto intervalo de tempo. Por exemplo, um paciente que apresente um aumento de 0,3mg/dL de CrS em duas medidas consecutivas obtidas em 8 horas pode ter sua KeRFG reduzida para menor do que 30ml/min/ 1,73 m², mas esse paciente será classificado como apenas estágio 1 de LRA-KDIGO .

Apesar da grande maioria das medidas de CrS no presente estudo terem sido coletadas em intervalos de 20 a 28 horas, foram mantidas as medidas de CrS em intervalo de 6 a 48h, tornando-se possível avaliar os pacientes de maneira mais precoce dentro das primeiras 12 horas depois da admissão em UTI, quando a CrS ainda possa estar se elevando. Dessa forma, pode ser possível que não haja tempo suficiente para a CrS se elevar e, conseqüentemente, nem tempo para que o paciente seja incluso como apresentando LRA ou tenha estágio 1 nesse sistema de escore. Entretanto, a KeRFG desse mesmo paciente pode estar severamente reduzida.

A análise da equação da KeRFG contém duas informações não contempladas pelos sistemas de classificação de LRA: o RFGe basal e a velocidade de aumento da CrS. Em parte, torna-se provável que a KeRFG adicione informação prognóstica porque identifica pacientes com DRC prévia, baseando-se no RFGe. Entretanto, este estudo sugere que para a lesão renal ser quantificada de forma correta, deve-se levar em consideração não apenas o valor absoluto de aumento da CrS, mas também a velocidade que esse aumento ocorre. Baseado em grupos demonstrados na tabela 2, torna-se importante enfatizar que a presente pesquisa não propôs a substituição da classificação de LRA-KDIGO pela KeRFG , mas os resultados corroboraram para seu uso conjunto. Dessa forma, o sistema de LRA-KDIGO pode avaliar a magnitude da LRA e a KeRFG pode mensurar os efeitos da LRA no RFG.

5.3 Desfechos em curto prazo: necessidade de TRS e mortalidade hospitalar

O presente estudo revela que ambos os sistemas de classificação de LRA e KeRFG parecem ser complementares na predição de desfechos a curto prazo como necessidade de TRS e mortalidade hospitalar. Por exemplo, quase 45% dos pacientes com LRA estágio 3 e KeRFG $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ necessitou de TRS em comparação com menos de 10% dos pacientes com estágio 3 de LRA e menor redução da KeRFG; e menos de 5% dos pacientes necessitou de TRS com estágio 1 e 2 de LRA e KeRFG $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$.

A decisão de iniciar TRS é baseada, segundo a literatura, na severidade da doença, presença de oligúria e sobrecarga de fluidos e escores de gravidade da doença (BAGSHAW et al., 2010). Pacientes com LRA apresentam padrão variável de curso clínico, mesmo que a severidade da LRA seja considerada a mesma. A decisão sobre a necessidade da TRS muitas vezes ocorre não apenas pela LRA e disfunção de múltiplos órgãos, mas também pela presença de severa sobrecarga hídrica e oligúria não responsiva a diuréticos (OSTERMANN; DICKIE; BARRETT, 2012).

A análise de sensibilidade excluindo pacientes com estágio 3 LRA-KDIGO de acordo com débito urinário (**tabela 7**) foi realizada porque torna-se evidente que pacientes oligoanúricos tem RFG próximo a zero, e torna-se mais difícil determinar com certeza o RFG e nesses pacientes que mantém um DU. De forma geral, os resultados foram mantidos quando comparados a **tabela 2**, principalmente a necessidade de TRS (quase 40% dos pacientes com estágio 3 LRA-KDIGO e KeRFG $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$).

Vários estudos tem relacionado que os escores de gravidade utilizados para LRA estão associados a aumento de mortalidade hospitalar (CHERTOW et al., 2005; LASSNIGG et al., 2008), mesmo com pequenos incrementos no valor da CrS, como demonstrados pelo KDIGO (LUO et al., 2014). Dessa forma, esses pequenos aumentos na CrS devem ser analisados, uma vez que Wilson et al.(2012) evidenciaram que a redução na magnitude da taxa de geração de creatinina pode estar correlacionada com a gravidade da doença.

No presente estudo, uma redução gradual na pior KeRFG obtida conferiu um incremento na mortalidade hospitalar em cada estágio de LRA-KDIGO tanto na análise univariada como na multivariada. Mesmo sendo utilizada uma análise de pacientes com RFG $>70\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ (**tabela 4**) essa relação de mortalidade permaneceu semelhante.

Já é do conhecimento que os sistemas de classificação de LRA não são bons em prever eventos em pacientes com DRC prévia(WAIKAR; BONVENTRE, 2009; LIBÓRIO et al., 2013). Além disso, tem sido sugerido recentemente que diferentes padrões de LRA em relação a trajetória da CrS implica em diferentes prognósticos (WARNOCK et. al, 2016; BHATRAJU et al., 2016).

5.4 Desfecho em longo prazo: sobrevida em 1 ano

Existe evidência que há um aumento tanto de mortalidade a curto prazo como de longo prazo a depender da severidade da lesão renal aguda (DOYLE; FORNI, 2016). De forma interessante, na literatura, a análise de mortalidade de pacientes com LRA vem demonstrando um padrão de mortalidade bifásico: uma alta taxa inicial de mortalidade imediatamente após o desenvolvimento de LRA seguido por um período mais equilibrado, mas de aumento de taxa de mortalidade em comparação a pacientes sem LRA (HOSTE; DE CORTE, 2012).

Deve ser lembrado que a LRA não é apenas um diagnóstico clínico mas uma síndrome clínica caracterizada por um grupo de fatores comuns que a compõe. As causas de LRA são numerosas e as várias etiologias podem afetar os desfechos de longo prazo dos pacientes (DOYLE; FORNI, 2016). No presente trabalho, foram observadas as características clínicas da população em estudo, e entre as mesmas destacou-se o total de pacientes cirúrgicos e com diagnóstico de sepse e necessidades de DVA e VM, denotando a gravidade dos mesmos.

Na avaliação da mortalidade a longo prazo nos pacientes (**figura 3**) no presente estudo, com exceção dos grupos 1(verde) e grupo 2(azul), houve uma clara separação nas curvas de sobrevida de acordo com o estagio LRA-KDIGO e KeRFG. Esses resultados enfatizaram que não apenas a severidade da LRA determina os desfechos a longo prazo, mas também a interação entre a CrS basal, a severidade da LRA e a velocidade da instalação da LRA são fatores importantes para acessar o prognóstico a curto e longo prazos.

5.5 Limitações do estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações. Nesse ínterim, destaca-se que não houve acesso as CrS prévias à admissão na UTI, tornando-se impossível

identificar pacientes com DRC prévia. Para superar tal dificuldade, foi realizada a análise de sensibilidade incluindo apenas pacientes com RFG_e >70ml/min/1,73 m². Foi considerada a menor CrS disponível durante a internação em UTI como a CrS basal. Tal fato poderia aumentar a incidência de LRA, indicando que essa medida pode ser menor do que o valor mais recente do paciente quando o mesmo estivesse fora da UTI (SIEW et al., 2010).

Outra limitação foi a dificuldade em se determinar o aumento máximo da CrS quando RFG_e é próximo a zero em pacientes criticamente enfermos em UTI e, conseqüentemente, o volume de água corporal total desses pacientes. Apesar de ter sido sugerido um limite para esse aumento de CrS máxima de 1,7 mg/dL por dia (CHEN, 2013; DEWITTE et al., 2015), foram analisados pacientes com anúria e sem TRS nesse intervalo para determinar o valor médio de aumento da CrS (uma medida real do aumento da CrS máxima em um dia) e utilizados diferentes médias para sexo masculino e sexo feminino.

Apesar de ter sido obtido o incremento da CrS máxima em 24 horas de acordo com a população em estudo e não serem utilizados valores predefinidos como descritos anteriormente, outros fatores poderiam influenciar na CrS máxima em um dia como obesidade, idade, entre outros (CHEN, 2013).

5.6 Perspectivas do uso da KeRFG na prática clínica em UTI

A partir de novos estudos utilizando medidas de RFG padronizadas (como ClCr medido ou usando substâncias exógenas como inulina, iohexol e outros), tem-se a perspectiva de se validar a KeRFG para uso prático de correção de dose de drogas (antimicrobianos e outras) e como ferramenta prognóstica na estratificação de risco de LRA.

Da mesma forma, torna-se necessária a validação da KeRFG como instrumento na avaliação da necessidade de TRS e na sobrevida a curto e longo prazos, bem como no seu uso potencial em identificar pacientes de alto risco e ter papel em ajudar a implementar medidas preventivas/limitantes na piora da lesão renal.

O uso da KeRFG poderia ser utilizado à beira do leito com aplicativos que calculem a KeRFG de maneira instantânea e evolutiva ou através de *softwares* desenvolvidos, em associação com os critérios para determinação da classificação

de severidade de LRA em que o paciente apresentasse naquele momento da avaliação clínica diária.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que o modelo da cinética do ritmo de filtração glomerular estimado (KeRFG) pode ser utilizado como uma ferramenta complementar, e não um substituto, ao sistema de classificação de LRA, analisando diferentes prognósticos em relação à necessidade de TRS, mortalidade hospitalar e sobrevida em pacientes de UTI, dentro de cada estágio de LRA nessa população.

Além disso, os resultados da presente pesquisa podem sugerir que o uso conjunto de escores de severidade da LRA e o modelo de KeRFG podem ajudar a identificar pacientes em diferentes níveis de risco de LRA, uma vez que a velocidade e o modo de instalação da lesão renal têm diferentes prognósticos e formas de apresentação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Int**, v.2 (S.1), p.1-138, 2012.

AD-HOC WORKING GROUP OF ERBP; FLISER, D.; LAVILLE, M. et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v.27, p.4263, 2012.

ANGUS, D.C; SEYMOUR, C.W; COOPERSMITH, C.M. et al. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. **Critical Care Med**, v.44, n.3, p.e113-e121, 2016.

EDWARDS, K.D. Creatinine space as a measure of total body water in anuric subjects, estimated after single injection and haemodialysis. **Clin Sci**, v. 18, p. 455–464, 1959.

BAGSHAW , S.M.; GEORGE, C.; BELLOMO, R. ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, p.1569-1574, 2008.

BAGSHAW, S.M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P. et al. Review article: acute kidney injury in critical illness. **Can J Anaesth**, v. 57, p. 985-998, 2010.

BARASCH, J.; ZAGER, R.; BONVENTRE, J.V. Acute kidney injury: a problem of definition. **Lancet**, p.389-779, 2017 .

BELLOMO, R.; KELLUM, J.; RONCO, C. Acute renal failure: time for consensus. **Intensive Care Med**. v.27, p.1685–1688, 2001.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J.A.; MEHTA, R.L.; PALEVSKY, P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Crit Care**, v.8, p.R204-R212, 2004.

BOUCHARD, J.; MACEDO, E.; SOROKO, S.; CHERTOW, G.M.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T.A.; PAGANINI, E.P.; MEHTA, R.L. Program to Improve Care in Acute Renal Disease: Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, p.102–107, 2010.

BHATRAJU, P.K.; MUKHERJEE, P.; ROBINSON-COHEN, C. et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. **Crit Care**, v.20, p.372, 2016.

CHEN, S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. **J Am Soc Nephrol**, v.24, p.877-888 2013.

CHERTOW, G.M.; BURDICK, E.; HONOUR, M.; BONVENTRE, J.V.; BATES, D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **J Am Soc Nephrol**, v.16, p.3365–3370, 2005.

CHOI, M.H.; KIM, S.C.; KIM, M.; JO, S.; CHO, W.Y. Etiology and outcomes of anuria in acute kidney injury: a single center study. **Kidney Res Clin Pract**, v.34, p.13-19, 2015.

CHIOU, W.L.; HSU, F.H. A new simple and rapid method to monitor the renal function based on pharmacokinetic consideration of endogeneous creatinine. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol**, v.10, p. 315–330, 1975.

CRUZ, D.N.; BOLGAN, I.; PERAZELLA, M.A. et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.2, p.418, 2007.

CLAURE-DEL GRANADO, R.; MACEDO, E; CHERTOW, G.M. et al. Toward the optimal dose metric in continuous renal replacement therapy. **Int J Artif Organs**, v.35, p.413, 2012.

DEWITTE, A.; JOANNÈS-BOYAU, O.; SIDOBRE, C. et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.10, p.1900-1910, 2015.

DOYLE, J.F.; FORNI, L.G. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. **Crit Care**, v.20, p. 188-195, 2016.

HOSTE, E.A.; CLERMONT, G.; KERSTEN, A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. **Crit Care**, v.10, p.R73, 2006.

HOSTE, E.A.; DE CORTE, W. AKI patients have worse long-term outcomes, especially in the immediate post-ICU period. **Crit Care**, v.16, p.148, 2012.

JAMES, M.; BOUCHARD, J.; HO, J. et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Am J Kidney Dis**, v.61, p.673, 2013.

JOANNIDIS, M.; DRUML, W.; FORNI, L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**, v.43, p.30-749, 2017.

KELLUM, J.A.; LAMEIRE, N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Crit Care**, v.17, p.204, 2013.

KELLUM, J.A.; SILEANU, F.E; MURUGAN, R.; LUCKO, N.; SHAW, A.D.; CLERMONT, G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. **J Am Soc Nephrol**, v.26, p.2231-2238, 2015.

JELLIFFE, R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. **Am J Nephrol**, v.22, p.320–324, 2002.

LASSNIGG, A.; SCHMID, E.R.; HIESMAYR, M.; FALK, C.; DRUML, W.; BAUER, P.; SCHMIDLIN, D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? **Crit Care Med**, v.36, p.1129–1137, 2008.

LE GALL, J.R.; LEMESHOW, S.; SAULNIER F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. **J Am Med Assoc**, v.270, p.2957-2963, 1993.

LEVEY, A.S.; BOSCH, J.P.; LEWIS, J.B.; GREENE, T.; ROGERS, N.; ROTH, D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. **Ann Intern Med**, v.130, p. 461–470, 1999.

LEVEY, A.S.; GREENE, T.; KUSEK, J.W.; BECK, G.L. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. **J Am Soc Nephrol**, v. 11. p. 155A, 2000.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L.A.; SCHMID, C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v.150, p.604–612, 2009.

LEVI, T. M. et al . Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto a capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 290-296, Dec. 2013 . Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20130050>>. Acesso em: 18 out. 2017.

LIBÓRIO, A.B.; MACEDO, E.; DE QUEIROZ, R.E. et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. **Nephrol Dial Transplant**, v.28, p. 2779-2787, 2013.

LIU, K.D.; THOMPSON, B.T.; ANCUKIEWICZ, M. et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. **Crit Care Med**, v.39, p.2665-2671, 2011.

LIN, J.; FERNANDEZ, H.; SHASHATY, M.G. et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.10, p.1723, 2015.

LUO, X.; JIANG, L.; DU, B.; WEN, Y.; WANG, M.; XI, X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. **Crit Care Med**, v.18, n.8, p.R144-152, 2014.

MACEDO, E.; MALHOTRA, R.; CLAURE-DEL GRANADO, R.; FEDULLO, P.; MEHTA, R. L. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 26, n. 2, p. 509-515, 2011.

MITCH, W.E.; COLLIER, V.U.; WALSER, M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. **Clin Sci (Lond)**, v.58, p.327–335, 1980.

MOLITORIS, B.A.; LEVIN, A.; WARNOCK, D.G. et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. **Nat Clin Pract Nephrol**, v.3, p. 439-442, 2007.

MORAN, S.M.; MYERS, B.D. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. **Kidney Int**, v.27, p.928–937, 1985.

OSTERMANN, M.; DICKIE, H.; BARRETT, N.A. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—when to start. **Nephrol Dial Transplant**, v.27(n.6), p.2242–2248, 2012.

PALEVSKY, P.M. Definition and staging criteria of acute kidney injury in adults. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-criteria-of-acute-kidneyinjuryinadults?source=search_result&search=aki&selectedTitle=3~150>. Acesso em: 18 out. 2017.

PALEVSKY, P.M.; LIU, K.D.; BROPHY, P.D. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Am J Kidney Dis**, v.61, n.5, p.649, 2013.

PETÄJÄ, L.; VAARA, S.; LIUHANEN, S. et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 2016.

PROWLE, J.R.; KOLIC, I.; PURDELL-LEWIS, J. et al. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.9, p.1015, 2014.

QIN, J.P.; YU, X.Y; QIAN, C.Y. et al. Value of Kidney Disease Improving Global Outcomes Urine Output Criteria in Critically Ill Patients: A Secondary Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study. **Chin Med J (Engl)**, v.129, p.2050, 2016.

SAEED, M.; VILLARROEL, M.; REISNER, A.T. et al. Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II: a public-access intensive care unit database. **Crit Care Med**, v.39, p.952-960, 2011.

SIEW, E.D.; IKIZLER, T.A; MATHENY, M.E. et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.7, p.712, 2012.

SINGBARTL, K.; KELLUM, J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. **Kidney Int**, v. 81, p.819-825, 2012.

SUNDER et al. Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. **Journal of Intensive Care**, v.31, p. 2-7, 2014 .

SHAW, A.D.; STAFFORD-SMITH, M.; WHITE, W.D. et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. **N Engl J Med**, v.358, p. 784–793, 2008.

STEVENS, L.A.; CORESH, J.; GREENE, T.; LEVEY, A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med**, v.354, p. 2473–2483, 2006.

VINCENT, J.L.; DE MENDONÇA, A.; CANTRAINÉ, F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. **Crit Care Med**, v.26, p.1793-1800, 1998.

WAIKAR, S.S.; BONVENTRE, J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. **J Am Soc Nephrol**, v.20, p.672-679, 2009.

WARNOCK, D.G.; POWELL, T.C.; SIEW, E.D.; DONNELLY, J.P.; WANG, H.E.; MEHTA, R.L. Serum Creatinine Trajectories for Community- versus Hospital-Acquired Acute Kidney Injury. **Nephron**, v.134, n.3, p.177-182, 2016.

WILSON, F.P.; SHEEHAN, J.M; MARIANI, L.H.; BERNS, J.S. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. **Nephrol Dial Transplant**, v.27, p.4088–4494, 2012.

YASHIRO, M.; OCHIAI, M.; FUJISAWA, N.; KADOYA, Y.; KAMATA, T. Evaluation of estimated creatinine clearance before steady state in acute kidney injury by creatinine kinetics. **Clin Exp Nephrol**, v.16, p. 570–579, 2012.

APÊNDICE

8 APÊNDICE

ARTIGO PUBLICADO- CRITICAL CARE

de Oliveira Marques et al. *Critical Care* (2017) 21:280
DOI 10.1186/s13054-017-1873-0

Critical Care

RESEARCH

Open Access



Kinetic estimated glomerular filtration rate in critically ill patients: beyond the acute kidney injury severity classification system

Flávio de Oliveira Marques¹, Saulo Aires Oliveira¹, Priscila Ferreira de Lima e Souza¹, Wandervânia Gomes Nojoza¹, Maiara da Silva Sena¹, Taynara Muniz Ferreira¹, Bruno Gabriele Costa² and Alexandre Braga Libório^{1,2,3*}

Abstract

Background: Although significant advances have been achieved in acute kidney injury (AKI) research following its classification, potential pitfalls can be identified in clinical practice. The nonsteady-state (kinetic) estimated glomerular filtration rate (KeGFR) could add clinical and prognostic information in critically ill patients beyond the current AKI classification system.

Methods: This was a retrospective analysis using data from the Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II project. The KeGFR was calculated during the first 7 days of intensive care unit (ICU) stay in 13,284 patients and was correlated with outcomes.

Results: In general, there was not a good agreement between AKI severity and the worst achieved KeGFR. The stepwise reduction in the worst achieved KeGFR conferred an incremental risk of death, rising from 7.0% (KeGFR > 70 ml/min/1.73 m²) to 27.8% (KeGFR < 30 ml/min/1.73 m²). This stepwise increment in mortality remained in each AKI severity stage. For example, patients with AKI stage 3 who maintained KeGFR had a mortality rate of 16.5%, close to those patients with KeGFR < 30 ml/min/1.73 m² but no AKI; otherwise, mortality increased to 40% when both AKI stage 3 and KeGFR < 30 ml/min/1.73 m² were present. In relation to another outcome—renal replacement therapy (RRT)—patients with the worst achieved KeGFR < 30 ml/min/1.73 m² and KDIGO stage 1/2 had a rate of RRT of less than 10%. However, this rate was 44% when both AKI stage 3 and a worst KeGFR < 30 ml/min/1.73 m² were observed. This interaction between AKI and KeGFR was also present when looking at long-term survival.

Conclusion: Both the AKI classification system and KeGFR are complementary to each other. Assessing both AKI stage and KeGFR can help to identify patients at different risk levels in clinical practice.

Background

Acute kidney injury (AKI) is now recognized as a major public health problem affecting millions of patients worldwide [1]. Critically ill patients are at high risk of developing AKI, with its incidence during intensive care unit (ICU) stay varying from 36% to 67% [2, 3]. During the last few years, acute-onset disturbance of kidney

function has been a subject of avid scientific discussion, which has led to the definition of “acute kidney injury.” AKI identification was based on changes in serum creatinine (SCr) compared with baseline levels before the disease onset and changes in diuresis. Scoring systems for AKI quantification have been developed at consensus conferences. These included the RIFLE [4] and AKIN [5] criteria for AKI. Most recently, the AKIN criteria were revised and clarified as the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria for AKI [6].

Although significant advances have been achieved in AKI research following this classification, potential pitfalls can be identified in clinical practice. Intuitively, the shorter the amount of time during which a determined

* Correspondence: alexandreliborio@yahoo.com.br

¹Medical Sciences Postgraduate Program, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

²Medical Sciences Postgraduate Program, Universidade de Fortaleza – UNIFOR, Fortaleza, Ceará, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



Kinetic eGFR in Critically-Ill Patients: Beyond the AKI Severity Classification System.

Flávio de Oliveira Marques, MD¹

Saulo Aires Oliveira, MD¹

Priscila Ferreira de Lima e Souza, MD¹

Wandervânia Gomes Nojoza, MD¹

Maiara da Silva Sena, MD¹

Taynara Muniz Ferreira, MD¹

Bruno Gabriele Costa, MD²

Alexandre Braga Libório, PhD^{1,2,3}

¹Medical Sciences Postgraduate Program, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

² Medical Sciences Postgraduate Program, Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

³ Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brazil

Email Address of Authors

Flávio de Oliveira Marques – fomarques@yahoo.com.br

Saulo Aires Oliveira - sauloaires1@gmail.com

Priscila Ferreira de Lima e Souza - priscilaferreiramed@gmail.com

Wandervânia Gomes Nojoza - wandervania@gmail.com

Maiara da Silva Sena - maiarassena@gmail.com

Taynara Muniz Ferreira - taynaramf@gmail.com

Bruno Gabriele Costa - brunogcos1@gmail.com

Alexandre Braga Libório – alexandreliborio@yahoo.com.br

Corresponding author and offprints request: Avenida Abolição, 4043 Ap 1203.

Fortaleza-Ceará, Brazil CEP 60165-082 Phone 55 85 3246-7339 mail:

alexandreliborio@yahoo.com.br

Abstract

Background: Although significant advances have been achieved in acute kidney injury (AKI) research following this classification, potential pitfalls can be identified in clinical practice. The non-steady state (kinetic) glomerular filtration rate, KeGFR, could add clinical and prognostic information in critically-ill patients beyond the current AKI classification system.

Methods: This was a retrospective analysis using data from the Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II project. The KeGFR was calculated during the first 7 days of ICU stay in 13,284 patients and correlated with outcomes.

Results: In general, there was not a good agreement between AKI severity and the worst achieved KeGFR. The stepwise reduction in the worst achieved KeGFR conferred an incremental risk of death, rising from 7.0% (KeGFR > 70ml/min/1.73m²) to 27.8% (KeGFR < 30ml/min/1.73m²). This stepwise increment in mortality remained in each AKI severity stage. For example, patients with AKI stage 3 who maintained KeGFR, had a mortality rate of 16.5%, close to those patients with KeGFR < 30ml/min/1.73m² but no AKI; otherwise, mortality increased to 40% when both AKI stage 3 and KeGFR <30ml/min/1.73m² were present. In relation to another outcome renal (replacement therapy – RRT), patients with worst achieved KeGFR < 30ml/min/1.73m² and KDIGO stage 1/2, the rate of RRT was less than 10%. However, this rate was 44% when both AKI stage 3 and a worst KeGFR < 30ml/min/1.73m² were observed. This interaction between AKI and KeGFR was also present in long-term survival.

Conclusion: Both the AKI classification system and KeGFR are complimentary to each one. Assessing both AKI stage and KeGFR can help to identify patients at different risk levels in clinical practice.

1. Background

Acute kidney injury (AKI) is now recognized as a major public health problem, affecting millions of patients worldwide. ¹ Critically-ill patients are at high risk of developing AKI, with its incidence during intensive care unit (ICU) stay varying from 36% to 67% ^{2,3}. During the last few years, acute-onset disturbance of kidney function has been a subject of avid scientific discussion, which led to the definition of “acute kidney injury.” AKI identification was based on changes in serum creatinine (SCr) compared with baseline levels before the disease onset and changes in diuresis. Scoring systems for AKI quantification have been developed at consensus conferences. These included the RIFLE ⁴ and AKIN ⁵ criteria for AKI. Most recently, the AKIN criteria were revised and clarified as the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria for AKI ⁶.

Although significant advances have been achieved in AKI research following this classification, potential pitfalls can be identified in clinical practice. Intuitively, the shorter the amount of time during which a determined SCr change occurs, the greater the AKI severity. For example, going from a SCr of 1 to 1.5 mg/dL within 12 hours signifies a worse GFR fall than going from a SCr of 1 to 1.5 mg/dL within 48 hours – see additional file 1 for illustrative examples; however, if the same urinary output is maintained in both situations, AKI severity will be classified similarly. Also, even considering the difficulty to ascertain a baseline SCr, the AKI score systems do not consider previous underlying chronic kidney disease (CKD) and its possible prognostic implications. To exemplify, a patient whose SCr varied from 0.8 to 1.2 mg/dL has the same AKI severity of another patient whose variation was from 2 to 3mg/dL; although the GFR is clearly more severely reduced in the second case. Finally, as suggested by Waikar ⁷ and demonstrated by our group ⁸, a SCr kinetic model can be superior to AKI classification systems in patients with previous CKD.

Assessing the GFR is problematic when the SCr is changing quickly. In severe AKI and anuric patients, it is a consensus to consider that GFR is $<10 \text{ ml/min/1.73m}^2$. However, in patients with reduced GFR, albeit not so severely, that may also affect management and impact patient survival. Recently, the non-steady state (kinetic) estimated glomerular filtration rate, the KeGFR, has been advocated in AKI and renal recovery assessment ^{9,10}. The formula is derived from the initial SCr, the distribution volume, the creatinine production rate, and the quantitative difference between

consecutive SCr over a given period. Taking these variables into account, the KeGFR yields the measured creatinine clearance (CrCl) rate for that period between two SCr measurements. Thus, the KeGFR results in the same interpretation of a measured CrCl level, but without the need for collecting urine and measuring urinary creatinine levels. Using this approach, we can estimate the GFR in a determined time interval, regardless if SCr is slowly increasing, as described in the abovementioned examples, where a patient whose SCr levels increased from 1 to 1.5 mg/dL in 12 h had a worse KeGFR in comparison with another whose SCr level also increased from 1 to 1.5 mg/dL in 48h.

In the present study, we hypothesized that a worse KeGFR could add clinical and prognostic information in critically-ill patients beyond the current AKI classification system, mainly regarding the need of renal replacement therapy, hospital mortality and one-year survival.

2. Methods

Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II Database and Data Collection

The Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care (MIMIC-II) project, maintained by the Massachusetts Institute of Technology Laboratory for Computational Physiology, contains data on patients hospitalized in an ICU at Beth Israel Deaconess Medical Center from 2001 to 2008.¹¹The database is freely available, so that any researcher who accepts the data use agreement and has attended “protecting human subjects’ training” can apply for permission to access the data. This study was approved by the institutional review boards of Massachusetts Institute of Technology and Beth Israel Deaconess Medical Center and was granted a waiver of informed consent.

We included all patients with an ICU LOS lasting more than 48h and at least three SCr measurements. Patients with known ESRD, previous renal transplantation, those who underwent RRT before ICU admission and with admission serum creatinine >4 mg/dL were excluded.

Data Collection

All data were extracted from the MIMIC-II database (v2.6) and included demographic information (e.g., age, gender) and clinical information from the admission notes. The following admission data were collected: admission body weight, admission

type (elective or emergency), care unit type (medical, coronary unit, surgery, or cardiac surgery), sepsis diagnosis as described by Angus et al. ¹², admission SCr and disease severity, as assessed by the simplified acute physiology score II (SAPS II) ¹³ and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ¹⁴ scores. In the first seven days of ICU stay, we also collected daily SCr, need for vasoactive drugs and mechanical ventilation.

Estimated Kinetic Glomerular Filtration Rate

The KeGFR was calculated during the first 7 days of ICU stay according the following equation:

$$KeGFR = \frac{\text{baseline SCr} \times eGFR}{\text{Mean SCr}} \times \left[1 - \frac{24 \times \Delta SCr}{\Delta \text{Time}(h) \times \text{Max} \Delta SCr / \text{day}} \right]$$

Where, eGFR: estimated glomerular filtration rate using baseline SCr; MeanP_{Cr}: mean of two consecutive SCr measurements; ΔS_{Cr}: change in SCr; ΔTime(h): interval in hours between two consecutive SCr measurements; MaxΔS_{Cr}/Day refers to the maximal change (increase) in SCr that can occur per day if renal function is completely lost.

This was derived from the initial SCr, the distribution volume, the creatinine production rate, and the quantitative difference between consecutive SCr measurements over a given time. We included all SCr levels measured at least 6h and no more than 48h apart. KeGFR was calculated by taking each interval between two consecutive creatinine measurements. The volume of distribution for creatinine does not need to be equated with total body water, but can be expressed as a function of the creatinine production rate. The amount by which a known creatinine production rate can increase the creatinine concentration if all excretion has ceased, i.e., near-zero GFR, informs about the volume of distribution. Since there is only creatinine addition and no subtraction, this situation describes the maximum increment of SCr in one day. To obtain it, we identified 94 patients with anuria and two SCr measurements apart with no RRT in this

interval. The mean SCr incremental corrected for 24h was 1.47 ± 0.44 mg/dL for men and 1.41 ± 0.49 mg/dL for women. We used these values instead of a fixed value of 1.7 mg/dL per day, as described by Chen.⁹ The other necessary variables for this formula included baseline SCr. Because the MIMIC-II does not provide any laboratory information prior to ICU admission, the lowest SCr available during ICU stay before RRT initiation was used as the baseline renal function and baseline CrCl was calculated using CKD-EPI formula.¹⁵ Any SCr measurement after RRT was not considered. After that, to exclude any influence from previous CKD or out of ICU-acquired AKI, we performed a complete sensitivity analysis using only patients admitted to the ICU with an eGFR > 70 ml/min/1.73 m².

AKI Definition

AKI was defined according to the KDIGO criteria⁶. We classified patients based on the KDIGO maximum stage achieved within the first 7 days of ICU stay. Because we used RRT as an outcome, we did not apply it as a rule to patients that started RRT before achieving AKI stage 3. Urinary output was collected in fixed blocks of 6h, beginning at ICU admission. To be acceptable, the maximum gap between 2 actual values was 3 hours. To stage a patient based on UO, a minimum of 6 hours of data were required. Because Kellum et al.¹⁶ has recently described that the risk of death over the index hospital stay and over the following year is greatest for patients that meet both UO and SCr criteria for AKI and to exclude the fact that KeGFR is the only other approach to describe SCr increment, we performed a second sensitivity analysis with SCr-based KDIGO criteria only.

Estimated GFR Using Steady-State SCr Formula

Although KeGFR theoretically provides better estimation of GFR than formulas that were developed to be used with steady-state SCr, we evaluated the capacity of the most recently proposed formula (CKD-EPI)¹⁵ using the highest SCr during the first 7 days of ICU stay to predict the main outcomes.

Outcomes

Patient outcomes included need for RRT during ICU stay, hospital mortality and survival up to 1 year.

Statistical Analysis

Patients were categorized in groups according to the worst achieved KeGFR. Variables were assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric variables were compared using *t*-test and nonparametric variables using the Mann-Whitney test. Categorical variables were compared using the chi-square test. We built a logistic regression model to assess the association between categorized KeGFR and hospital mortality according to each AKI KDIGO stage. We defined *a priori* that the following variables would be included in the logistic regression model for both outcomes: age, gender, simplified acute physiology score II (SAPS-II), sequential organ failure assessment (SOFA), main comorbidities (hypertension, congestive heart failure, cardiac arrhythmias, chronic pulmonary obstructive disease, diabetes mellitus, lymphoma, metastatic cancer, liver disease, obesity), type of admission (clinical or surgical), vasoactive drugs, need for mechanical ventilation and baseline estimated glomerular filtration rate. Cox-model was performed to assess survival by AKI severity and lowest KeGFR after adjusting for comorbidities, baseline eGFR and age.

3. Results

Characteristics of Study Patients

The MIMIC-II database contains the records of 32,425 patients, 24,175 of whom were adults aged >15 years at the time of admission. Patients with an ICU length of stay <24 hours ($n=3,549$), those with less than two SCr measurements in a period of 48h ($n=3,951$) and patients with ESRD/RRT before the ICU admission ($n=538$) were excluded from the analysis. Additionally, patients at ICU admission with a SCr higher than 4mg/dL (1,159) or an eGFR lower than 30mL/min/1.73m² ($n=1,694$) were also excluded (Figure 1). After all exclusions, 13,284 patients were eligible to be analyzed. Of those SCr levels used to calculate KeGFR, more than 85% had an interval between them of 20 to 28 hours. Table 1 provides baseline characteristics of patients according to the worst KeGFR. Patients with a reduced KeGFR during the first 7 days of ICU stay were more prone to have more comorbidities (except arterial hypertension), more sepsis diagnosis and were more severely ill.

Main Outcomes According to the Worst KeGFR

To explore the association between reduced KeGFR and observed outcomes, we first categorized the worst KeGFR achieved in the first 7 days. The cut-off values (30, 45 and 70ml/min/1.73m²) were chosen to maintain the best discriminatory capacity for hospital mortality in comparison with the worst KeGFR as a continuous variable (additional file 2). As shown in table 1, a stepwise reduction in the worst achieved KeGFR conferred an incremental risk of death, rising from 7.0% (KeGFR > 70ml/min/1.73m²) to 27.8% (KeGFR < 30ml/min/1.73m²). This association was also observed in the other evaluated outcomes (need for RRT, ICU LOS and hospital LOS) – table 1.

Association Between the Worst Achieved KeGFR and AKI stage

The distribution of patients according to AKI stage and the worst KeGFR are shown in table 2a. There was not a good agreement between AKI severity and the worst achieved KeGFR. We identified many patients with AKI according to the KDIGO classification (stages 1-3), but who maintained the KeGFR above 70ml/min/1.73m². Although many of these patients achieved maximum KDIGO stage only by the urine output criteria, 1,008 patients had AKI according to the SCr-based KDIGO classification, but no significant reduction in KeGFR (additional file 3). On the other side, several patients achieved a KeGFR < 45ml/min/1.73m², but had no AKI or KDIGO AKI stage 1 only. As shown in table 2b, which includes only patients with ICU admission eGFR > 70ml/min/1.73m², this finding cannot be explained only by previous CKD.

Impact of the Worst Achieved KeGFR on Hospital Mortality

As previously stated, the hospital mortality rate increases according to the worst achieved KeGFR within the first 7 ICU days. This stepwise increment in mortality remained in each AKI severity stage - table 2a. Roughly, it is also possible to identify an increment in hospital death when using the KDIGO system within each worse KeGFR range. For example, patients with AKI stage 3 who maintained KeGFR, had a mortality rate of 16.5%, close to those patients with KeGFR < 30ml/min/1.73m² but no AKI; otherwise, mortality increased to 40% when both AKI stage 3 and KeGFR <30ml/min/1.73m² were present. For illustrative purposes, we reduced the number of

groups based on similar rates of hospital mortality (different colors in table 2a, 2b and additional files 3 and 4). To rule out the fact that our findings are merely another way to explore the higher mortality rates in patients meeting both urinary output and sCr criteria for AKI ¹⁶, we performed a sensitivity analysis, using only SCr-based KDIGO criteria against reduced KeGFR (additional file 3). Overall, the results did not change. For further comparison, we evaluated the eGFR using the CKD-EPI formula with the highest SCr. As shown in additional file 5, although there was an increment in mortality according to eGFR, this remained true only in patients with no-AKI. There was no stepwise increment in mortality in each AKI severity stages 1 through 3, according to eGFR by CKD-EPI.

To further explore the association of the worst achieved KeGFR and hospital mortality, we adjusted this association for potential confounders and evaluated the adjusted OR in each AKI stage – see table 3. Again, eGFR by CKD-EPI was independently associated with hospital mortality only in patients with no AKI – additional file 6.

Worst KeGFR and Need of RRT

We also evaluated if the worst KeGFR was associated with need for RRT beyond the KDIGO system during ICU stay. In table 2a, we can observe that in the group of patients with KDIGO stage 3 and a worst achieved KeGFR greater than 30ml/min/1.73m² or a worst achieved KeGFR < 30ml/min/1.73m² and KDIGO stage 1/2, the rate of RRT was no greater than 10%. However, this rate was almost 44% when both KDIGO stage 3 and a worst KeGFR < 30ml/min/1.73m² were observed.

AKI, the Worst Achieved KeGFR and Long-Term Survival

After adjusting for comorbidities, baseline eGFR and age, survival over 1 year after ICU admission followed a similar pattern as hospital death shown in table 2. In figure 2, there was separation among all, except one, of the five groups depicted in table 2a.

Sensitivity Analysis

Besides a separated analysis considering only patients with ICU admission eGFR > 70ml/min/1.73m² and considering only sCr-based KDIGO criteria, we performed another subgroup analysis with non-oliguric patients only (KDIGO stage 3 according to

urine criterion were excluded) and the results are shown in additional file 3. In general, the main results were maintained, regarding need for RRT and hospital mortality.

4. Discussion

In this study, the performance of KeGFR in critically-ill patients was evaluated for the first time. We found that the worst achieved KeGFR within the first 7 days of ICU stay was associated with several short- and long-term outcomes, such as need for RRT, hospital mortality and one-year survival. Moreover, the worst KeGFR appears not to substitute, but adds prognostic information to the current AKI classification.

Although significant advances have been made in the diagnosis and prognosis of AKI after the consensus classification system was developed, several questions remained when evaluating patients in this setting. First, as stated in the introduction section, current AKI classifications are not able to discern prognosis between patients with pure AKI or acute-on-chronic kidney disease.⁸ Another possible pitfall concerns the time patients take to fully develop AKI severity as exemplified in the introduction section, when one patient had an increment of 50% of baseline SCr within 12h and another within 48h, but both were classified as KDIGO stage 1. Theoretically, calculating KeGFR even when SCr changes acutely can avoid these gaps found in the AKI classification system.

Our results demonstrate several important findings. First, we disclosed a disagreement between AKI severity and the worst achieved KeGFR. Several patients had AKI KDIGO stage 3, but maintained KeGFR greater than 70ml/min/1.73m². This can be explained by a slow increment of SCr over time. For example, one patient had a baseline SCr of 0.6mg/dL and it increased to only approximately 0.3mg/dL each 48h, going up to 1.8mg/dL after 7 days. This patient was classified as AKI stage 3, but his KeGFR was never lower than 70mL/min/1.73m². Otherwise, other patients had severely reduced KeGFR, but no or minor AKI stage. Clearly, some of these patients had eGFR already reduced at baseline. However, when evaluating only those patients admitted with eGFR above 70ml/min/1.73m² (table 2b), we can identify that most of such patients had no eGRF reduction at baseline. In these cases, the increase in SCr was not so great, but occurred within a short time interval (for example, an increment of 0.3mg/dL in two

consecutive SCr measurements, obtained 8h apart can reduce the KeGFR to less than 30mL/min/1.73m², but this patient will be classified as only AKI stage 1.

Although the great majority of SCr measurements in the present study had an interval of 20 to 28h apart, we maintained all measurements with an interval between 6 and 48h, making it possible to evaluate the patients earlier, within the first 12h after ICU admission, when SCr can be already increasing. At this time, it is possible there is not enough time for SCr to increase for the KDIGO system to achieve even AKI stage 1, although KeGFR can be already severely reduced.

Secondly, and perhaps most importantly, both the AKI classification system and KeGFR seem to be complementary in predicting outcomes. For example, almost 45% of patients with AKI stage 3 and KeGFR < 30ml/min/1.73m² needed RRT in comparison with less than 10% of patients with AKI stage 3, but less severe KeGFR reduction; and less than 5% of those patients with KeGFR < 30ml/min/1.73m², but only AKI stage 1/2.

In relation to hospital mortality, a stepwise reduction in the worst achieved KeGFR conferred an incremental risk of death to each AKI stage in both uni- and multivariate analyses. It is already known that AKI classification systems are not so good to predict events in patients with previous CKD.^{7,8} Moreover, it has been recently suggested that different AKI patterns in relation to SCr trajectory (resolving/nonresolving) implies in different prognoses.¹⁷ Analyzing the KeGFR equation, it contains two important information not contemplated in the AKI classification systems: baseline eGFR and the speed of SCr increase. In part, it is probable that KeGFR adds prognostic information because it can identify patients with previous CKD. However, our data suggest that to correctly quantify renal injury in critically-ill patients, we must take into consideration not only the SCr increment degree but also the speed this increment occurs, as suggested in the introduction section of this manuscript. Supported by the groups shown in table 2a, it is important to highlight that we do not propose to substitute AKI classification by KeGFR, but think both must be used together: the first to evaluate the magnitude of the acute injury and the latter to measure the effects of AKI on GFR.

Because it is clear that oligoanuric patients had GFR close to zero, and it is more difficult to ascertain eGFR in these patients who maintain urine output (UO), we performed a sensitivity analysis excluding those patients with AKI KDIGO stage 3 according to the UO. Generally, the results were maintained, mainly when evaluating the

need for RRT (almost 50% of patients with both AKI stage 3 according to the Scr criterion and a KeGFR < 30ml/min/1.73m²).

Finally, we also evaluated long-term mortality. Except for groups 1 (green) and 2 (blue), there was a clear separation in survival lines according to the classification by AKI KDIGO stage/worst KeGFR. These results emphasize that not only AKI severity determines long-term outcomes but also that an interaction between baseline GFR/AKI severity/speed of AKI installation are important to assess short and long-term prognosis.

Our study has several and important limitations. First and most important, we did not have access to previous SCr levels, making it impossible to identify patients with actual previous CKD. To overcome this fact, we performed a sensitivity analysis including only patients with an eGFR > 70ml/min/1.73m². We considered the lowest SCr available during ICU stay as the baseline, although this approach can inflate the AKI incidence, indicating that such level is often lower than the most recent outpatient creatinine value.¹⁸ Another limitation is that it is difficult to determine the actual maximal increase in SCr when eGFR is near zero in critically-ill patients and, consequently, the total body water volume as described in the methodology section. Although it has been suggested to limit this increment to 1.7mg/dL a day^{9,10}, we analyzed a subset of patients with anuria and no RRT to determine the mean value of daily SCr increment (a real measure of maximal SCr increment) and used different means for men and women, although we acknowledge it can change according to obesity status, age and other factors. While we had identified KeGFR as a prognostic tool in risk stratification regarding the need for RRT and survival, identifying patients at high risk and highlighting the importance to implement measures that prevent/limits further renal damage¹⁹, we recognize that regarding further practical uses of keGFR as drug dose correction, validation studies using standard GFR measurements (by measuring CrCl or using exogenous substances such as inulin, iohexol and others) are warranted.

In conclusion, we suggest that both the AKI classification system and KeGFR are complimentary to each one. Analyzing different prognosis according to the worst achieved KeGFR in each AKI stage, we can suggest that patients with acute on CKD, pure AKI, slow or fast installing-AKI and all possible combinations among these parameters have different prognoses and that assessing both AKI stage and KeGFR can help to identify patients at different risk levels in clinical practice.

Abbreviations

AKI: acute kidney injury

CKD: chronic kidney disease

CrCl: creatinine clearance

ICU: intensive care unit

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KeGFR: kinetic estimated glomerular filtration rate

MIMIC-II: Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care

SAPS: simplified acute physiology score II

SCr: serum creatinine

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

UO: urine output

Declarations

Ethical Approval and Consent to participate: This study was approved by the institutional review boards of Massachusetts Institute of Technology and Beth Israel Deaconess Medical Center and was granted a waiver of informed consent.

Consent for publication: Not applicable

Availability of supporting data: The Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care (MIMIC-II) project is freely available, so that any researcher who accepts the data use agreement and has attended “protecting human subjects’ training” can apply for permission to access the data

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: Not applicable

Authors' contributions: ABL designed the study; carried out data extraction as well as data analysis and wrote the manuscript. FOM, SAO, PFLS, WGN, MSS, TMF and BGC participated in data extraction and data analysis. FOM participated in analyzing samples and data, including clinical aspects and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: None

Authors' affiliations:

¹Medical Sciences Postgraduate Program, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

² Medical Sciences Postgraduate Program, Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

³ Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brazil

Competing Interests

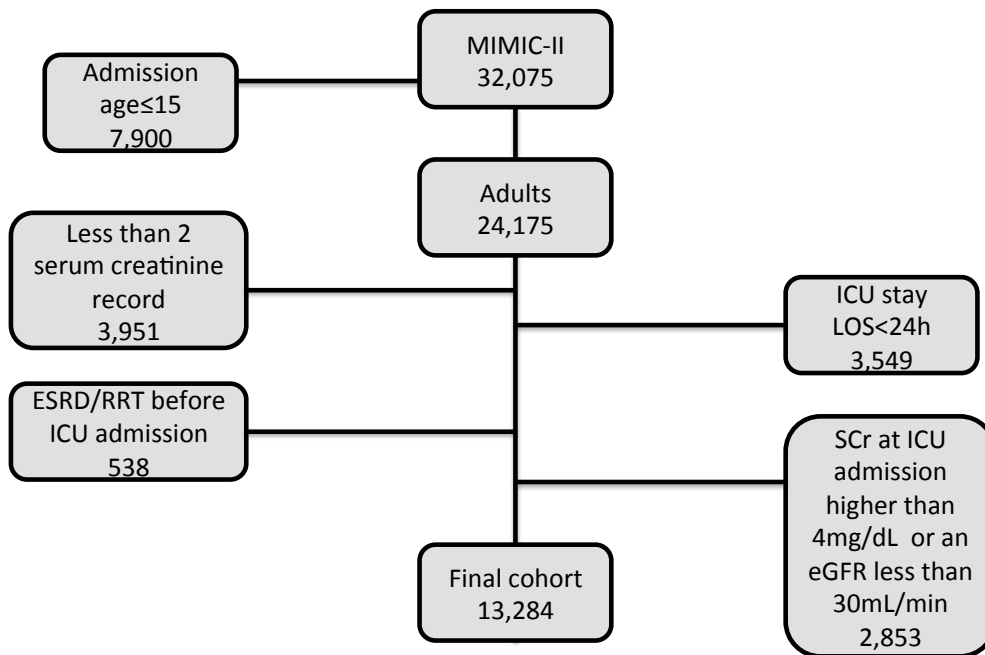
The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569-1574.
2. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81:819-825.
3. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-R212.
5. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:439-442.
6. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17:204.
7. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:672-679.
8. Libório AB, Macedo E, de Queiroz REB, et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2779-2787.
9. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:877-888.

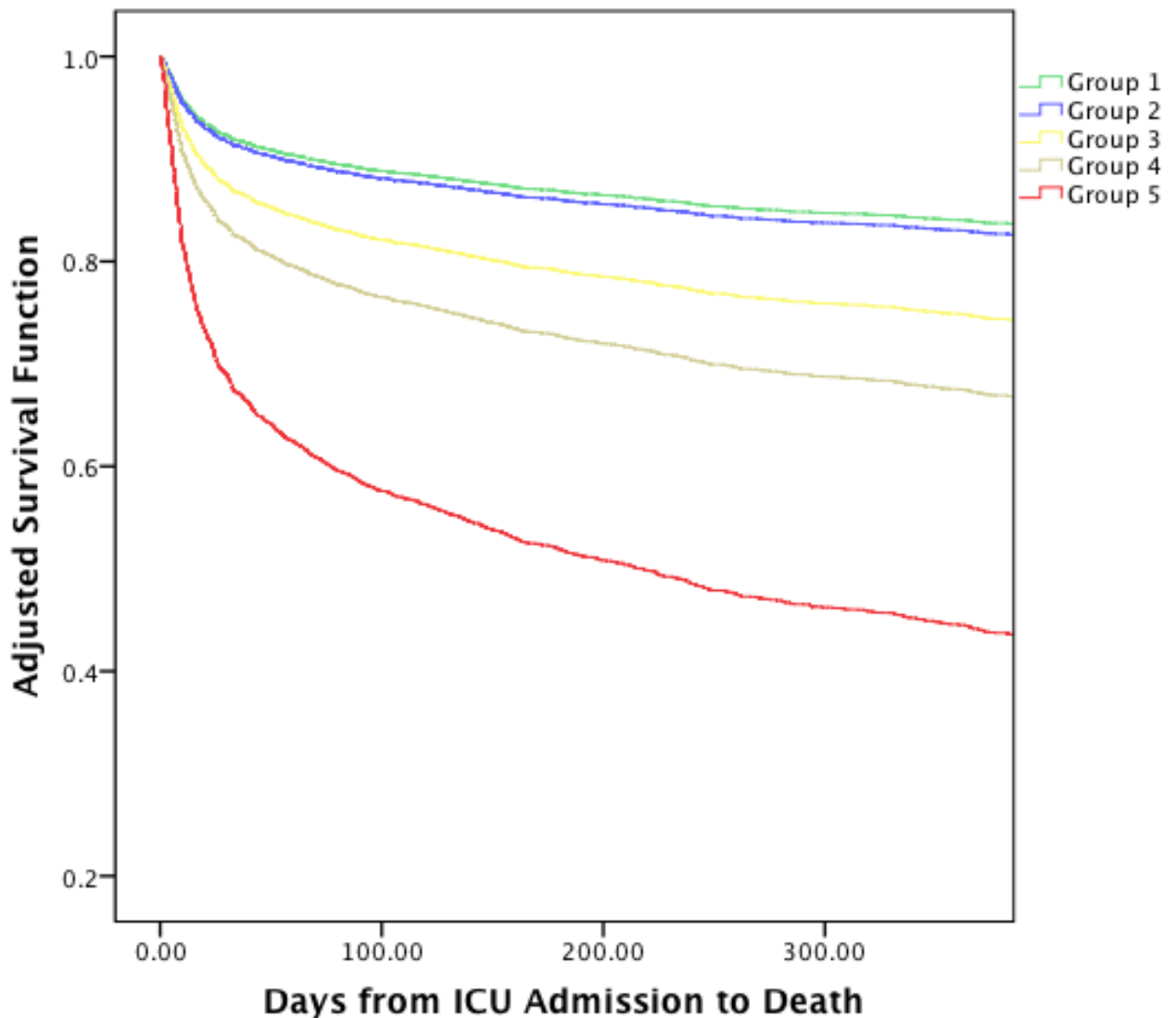
10. Dewitte A, Joannès-Boyau O, Sidobre C, et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1900-1910.
11. Saeed M, Villarroel M, Reisner AT, et al. Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II: a public-access intensive care unit database. *Crit Care Med*. 2011;39:952-960.
12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
13. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-2963.
14. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-1800.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
16. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2231-2238.
17. Bhatraju PK, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. *Crit Care*. 2016;20:372.
18. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77:536-542.
19. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017;43:730-749.

Figure title and Legends

Figure 1: Patient distribution in the MIMIC-II database and exclusion criteria.

ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; MIMIC: Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care; ESRD: end-stage renal disease; RRT: renal replacement therapy; sCr: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate

Figure 2: Comorbidities, baseline EGFR and age-adjusted survival by AKI severity & worst KeGFR. Groups refer to combinations of maximum AKI stage and worst achieved KeGFR depicted in Table 3 and additional file 4. Group 1 (green), no AKI and KeGFR ≥ 30 mL/min or AKI stage 1 and KeGFR ≥ 70 mL/min; group 2 (blue), AKI stage 1 and KeGFR between 30 and 70 mL/min; group 3 (yellow), AKI stage 2 and KeGFR > 45 mL/min or AKI stage 3 and KeGFR ≥ 70 mL/min or no AKI/AKI stage 1 and KeGFR < 30 mL/min; group 4 (brown), AKI stage 2 and KeGFR < 45 mL/min or AKI stage 3 and KeGFR between 30-69 mL/min; group 5 (red), AKI stage 3 and KeGFR < 30 mL/min. The top panel shows age-adjusted 1-year survival for all patients (10 patients had missing age). Overall differences per groups was significant ($P < 0.001$).



Additional files:**Additional file 1:****File format:** .docx**Title of data:** Illustrative cases**Description of data:** Illustrative cases of differences between KDIGO stage and worst KeGFR.**Additional file 2:****File format:** .docx**Title of data:** Supplementary figure 1**Description of data:** Discriminative ability of worst KeGFR as continuous or categorized variable in predicting hospital death.**Additional file 3****File format:** .docx**Title of data:** Supplementary table 1**Description of data:** Outcomes for patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst achieved eGFR.**Additional file 4:****File format:** .docx**Title of data:** Supplementary table 2**Description of data:** Outcomes for non-oliguric patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst achieved eGFR.**Additional file 5:****File format:** .docx**Title of data:** Supplementary table 3**Description of data:** Outcomes for patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst eGFR estimated by CKD-EPI equation using maximum SCr.**Additional file 6:****File format:** .docx

Title of data: Supplementary table 4

Description of data: Adjusted odds ratios for hospital death. Observe that worst eGFR estimated by CKD-EPI equation using maximum SCr is associated with hospital death only in patients with no-AKI.

Illustrative Case

Case 1: Consider a male, 30 years-old and black in 2 distinct situations.

	Situation 1	Situation 2
Time 0	SCr: 1 mg/dL	SCr: 1 mg/dL
After 12h	SCr: 1.5 mg/dL	SCr: 1.2 mg/dL
After 48h	SCr: 1.5 mg/dL	SCr: 1.5 mg/dL
After 72h	SCr: 1.5 mg/dL	SCr: 1.5 mg/dL
AKI stage	KDIGO 1	KDIGO 1
Baseline eGFR (CKD-EPI)	116ml/min/1.73m ²	116ml/min/1.73m ²
KeGFR at time 0	116ml/min/1.73m ²	116ml/min/1.73m ²
KeGFR after 12h	29.8ml/min/1.73 m ²	77.1 ml/min/1.73m ²
KeGFR after 48h	77.7 ml/min/1.73m ²	74.6 ml/min/1.73m ²
KeGFR after 72h	77.7 ml/min/1.73m ²	77.7 ml/min/1.73m ²

Patients had the same KDIGO classification, but different worst KeGFR - shadow.

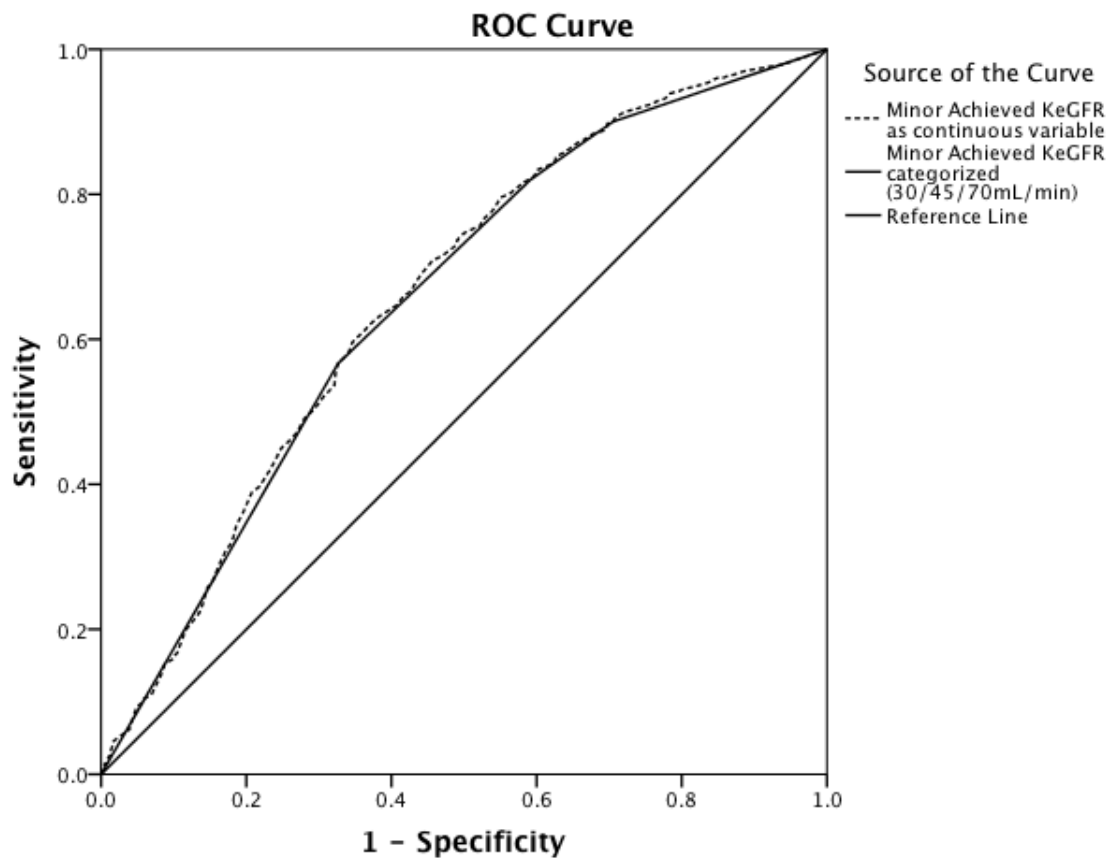
Case 2: Consider a female, 55 years-old, non-black in 2 distinct situations.

	Situation 1	Situation 2
Time 0	SCr: 0.8 mg/dL	SCr: 2 mg/dL
After 12h	SCr: 0.9 mg/dL	SCr: 2.2 mg/dL
After 48h	SCr: 1.0 mg/dL	SCr: 2.5 mg/dL
After 72h	SCr: 1.2 mg/dL	SCr: 3.0 mg/dL
AKI stage	KDIGO 1	KDIGO 1
Baseline eGFR (CKD-EPI)	83ml/min/1.73m ²	27.4ml/min/1.73m ²
KeGFR at time 0	83ml/min/1.73m ²	27.4ml/min/1.73m ²
KeGFR after 12h	67.0ml/min/1.73 m ²	18.7 ml/min/1.73m ²
KeGFR after 48h	66.5 ml/min/1.73m ²	20.0 ml/min/1.73m ²
KeGFR after 72h	51.8 ml/min/1.73m ²	12.8ml/min/1.73m ²

Shadow: Worst KeGFR.

Patients had the same KDIGO classification, but different worst KeGFR - shadow.

Supplementary figure 1: Discriminative ability of worst KeGFR as continuous or categorized variable in predicting hospital death.



Supplementary table 1: Outcomes for patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst achieved KeGFR.

KDIGO stage Creatinine-based	Worst Achieved KeGFR during ICU stay				Total
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	
No AKI	6,081	2,163	424	396	9,064
Dead (%)	6.9	10.1	11.6	16.2	8.6
RRT (n,%)	0.5	0.8	2.4	0.5	0.6
Stage 1	412	663	265	251	1,591
Dead (%)	8.4	13.0	12.1	26.	13.8
RRT (n,%)	0.7	1.1	1.1	2.8	1.3
Stage 2	384	398	260	385	1,427
Dead (%)	7.5	12.8	19.6	28.0	16.7
RRT (n, %)	-	0.8	6.2	10.9	4.3
Stage 3	212	196	163	631	1,202
Dead (%)	9.0	17.3	29.4	35.5	26.9
RRT (n, %)	8.9	8.7	13.5	47.2	29.6
Total	7,089	3,420	1,112	1,663	13,284
Dead (%)	7.0	12.2	16.2	27.8	11.8
RRT (%)	0.7	1.3	4.6	21.0	3.7

RRT: renal replacement therapy

Supplementary table 2: Outcomes for non-oliguric patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst achieved KeGFR.

KDIGO stage Urinary and sCr-based	Worst Achieved KeGFR during ICU stay				Total
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	
No AKI	2,764	841	143	174	3,922
Dead (%)	4.1	6.4	6.3	12.1	5.0
RRT (%)	0.3	0.4	-	0.6	0.3
Stage 1	2,322	1,124	304	246	3,996
Dead (%)	4.0	9.5	9.5	15.0	6.6
RRT (%)	0.5	1.4	1.6	1.6	0.9
Stage 2	1,689	1,169	457	511	3,826
Dead (%)	14.3	16.1	19.9	22.1	16.5
RRT (%)	0.4	0.4	6.3	4.3	1.6
Stage 3	222	189	146	336	888
Dead (%)	3.6	8.5	15.8	29.8	15.8
RRT (%)	6.8	9.0	9.6	38.7	19.7
Total	6,997	3,323	1,050	1,267	12,637
Dead (%)	6.6	11.8	14.2	21.9	9.8
RRT (%)	0.6	1.2	4.1	12.7	2.2

RRT: renal replacement therapy

Supplementary table 3: Outcomes for patients according to maximum sCr-based AKI severity and worst eGFR estimated by CKD-EPI equation using maximum SCr.

KDIGO stage Urine and sCr-based	Worst eGFR using CKD-EPI equation during ICU stay				
	>70mL/min	45-70mL/min	30-45mL/min	<30mL/min	Total
No AKI	2,350	1,412	77	83	3,922
Dead (%)	4.3	5.9	6.5	8.4	5.0
RRT (%)	0.6	0.3	1.3	1.2	0.3
Stage 1	1,570	1,357	1,044	25	3,996
Dead (%)	5.2	6.1	9.4	8.0	6.6
RRT (%)	0.5	1.3	1.1	-	0.9
Stage 2	869	1,084	786	1,087	3,826
Dead (%)	17.4	18.1	18.9	12.4	16.5
RRT (%)	0.8	0.7	1.4	3.2	1.6
Stage 3	49	97	83	1,311	1,540
Dead (%)	59.1	49.4	59.0	26.0	30.4
RRT (%)	4.1	4.1	7.2	28.4	25.0
Total	4,838	3,950	1,990	2,506	13,284
Dead (%)	7.5	10.4	15.1	19.4	11.8
RRT (%)	0.5	0.9	1.5	16.3	3.7

RRT: renal replacement therapy; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SCr: serum creatinine.

Supplementary table 4: Adjusted odds ratios for hospital death. Observe that worst eGFR estimated by CKD-EPI equation using maximum SCr is associated with hospital death only in patients with no-AKI.

	No AKI (n=3,922)	AKI stage 1 (n=3,996)	AKI stage 2 (n=3,826)	AKI stage 3 (n=1,540)
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
KeGFR				
>70mL/min	Reference	Reference	Reference	Reference
45-70mL/min	1.34 (0.76-2.39)	0.82 (0.59-1.12)	0.78 (0.60-1.08)	1.07 (0.68-1.66)
30-45mL/min	3.12 (1.96-7.66)	0.87 (0.58-1.31)	0.81 (0.61-1.06)	0.84 (0.56-1.76)
<30mL/min	4.00 (2.11- 10.14)	1.41 (0.85-2.35)	0.79 (0.58-1.08)	0.77 (0.52-1.14)

Adjusted for age, gender, simplified acute physiology score II (SAPS-II), sequential organ failure assessment (SOFA), main comorbidities (hypertension, congestive heart failure, cardiac arrhythmias, chronic pulmonary obstructive disease, diabetes mellitus, lymphoma, metastatic cancer, liver disease, obesity), type of admission (clinical or surgical), baseline estimated glomerular filtration rate, need for vasoactive drugs and mechanical ventilation