



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**PARÂMETROS VENTILATÓRIOS E LESÃO RENAL AGUDA NA SÍNDROME
DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: UM ESTUDO DE INFERÊNCIA
CAUSAL**

TACYANO TAVARES LEITE

FORTALEZA

2021

**PARÂMETROS VENTILATÓRIOS E LESÃO RENAL AGUDA NA SÍNDROME
DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: UM ESTUDO DE INFERÊNCIA
CAUSAL**

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Doutorado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório

Fortaleza

2021

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)

- L556p Leite, Tacyano Tavares.
Parâmetros ventilatórios na síndrome do desconforto respiratório agudo: um estudo de inferência causal. /
Tacyano Tavares Leite. – 2021.
51 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.
1. lesão renal aguda. 2. ventilação mecânica. 3. síndrome do desconforto respiratório agudo. I. Título.
CDD 610
-

TACYANO TAVARES LEITE

PARÂMETROS VENTILATÓRIOS E LESÃO RENAL AGUDA NA SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: UM ESTUDO DE INFERÊNCIA
CAUSAL

Tese apresentada à Coordenação do Curso de
Doutorado em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Ceará, como
pré-requisito para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas.

Área de Concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório (Orientador)
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas
Universidade Federal do Ceará – UFC

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

Profa. Dra. Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer inicialmente ao meu orientador, o professor doutor Alexandre Braga Libório, que considero um grande orientador, pesquisador, professor e amigo, pelo estímulo à pesquisa e à carreira acadêmica, pela dedicação como orientador e idealizador dessa pesquisa que resultou na minha tese de conclusão de doutorado.

À minha família, especialmente aos meu pais, Tavares e Rosa, e aos meus irmãos, Tamystoylls e Tayalles que estiveram presentes, às vezes à distância, nos momentos importantes da minha carreira, estimulando e compreendendo as ausências nos momentos importantes durante a evolução da minha carreira de médico e professor e a importância da pós-graduação e do doutorado para mim.

A Germano Paulo que me estimulou a seguir em frente no objetivo de concluir esse curso de doutorado me mostrando que é importante persistir na busca dos sonhos e realizações.

À banca examinadora, aqui na pessoa da professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, pela disponibilidade em avaliar este trabalho e contribuir com sugestões para a melhoria do mesmo.

Ao professor doutor Reinaldo Barreto Oria (Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas), e às secretárias do doutorado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso.

E por fim, à Universidade Federal do Ceará, instituição pública que me acolhe desde a graduação até os cursos de mestrado e doutorado e pela qual tenho grande apreço.

Resumo

Objetivo: Avaliar os parâmetros ventilatórios associados com o desenvolvimento subsequente de lesão renal aguda grave em pacientes sob ventilação mecânica acometidos da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Metodologia: Estudo de coorte retrospectivo, analisando o banco de dados de domínio público – *Multiparameter intelligent Monitoring in Intensive Care-III* (MIMICIII). A amostra consistiu em pacientes maiores de 15 anos de idade, internados em UTI, em ventilação mecânica controlada a volume por um período mínimo de 48 h e com diagnóstico de SDRA.

Resultados: Possuíam dados completos e foram inclusos nas análises finais 1.142 pacientes com o diagnóstico de SDRA em VM por pelo menos 48 h. De acordo com um diagrama acíclico direcionado (DAG) de inferência causal, que incluía complacência do sistema respiratório (C_{rs}), volume corrente (V_t), pressão de distensão (ΔP), pressão de platô (P_{Plat}), PEEP, PaO_2 e $PaCO_2$ como possíveis exposições relacionadas à LRA grave, apenas os níveis de C_{rs} e PEEP tiveram associação causal significativa com a ocorrência de LRA grave (OR 0,90, IC 95% 0,84-0,94 para cada redução de 5 ml / cmH₂O em C_{rs} ; OR 1,05 IC95% 1,03-1,10 para cada aumento de 1 cmH₂O de PEEP). Utilizando-se uma análise de mediação, foi examinado se algum parâmetro gasométrico, da ventilação mecânica ou hemodinâmico poderia explicar os efeitos da C_{rs} na LRA. Tal análise revelou que apenas a PEEP mediou significativamente parte desse efeito, em pequena intensidade, apenas 5% do efeito da C_{rs} foi mediado pela ação da PEEP. Os efeitos da PEEP, por sua vez, não foram mediados por nenhum outro parâmetro avaliado. As análises de sensibilidade com (1) necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) como desfecho alternativo e (2) apenas pacientes com $V_t < 8$ mL / kg confirmaram os principais achados. Ao tentar validar as suposições do DAG, confirmamos que apenas ΔP estava associado à mortalidade, mas não se associou à ocorrência LRA grave.

Conclusões: A C_{rs} e a PEEP são as únicas variáveis relacionadas à ventilação mecânica com associação causal direta com a ocorrência de LRA grave. Abordagens com objetivo de reduzir V_t e/ou ΔP na SDRA parecem ter efeito limitado na proteção prevenção da lesão renal.

Abstract

Background: Assess the respiratory-related parameters associated with subsequent severe acute kidney injury in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: Retrospective cohort, analyzing a large public database - Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care-III. Adult patients with at least 48 h of mechanical ventilation (MV), under volume controlled ventilation and an oxygenation index less than 300 mmHg were included.

Results: A total of 1,142 patients had complete data and were included in the final analyses. According to a causal directed acyclic graph (DAG) that included respiratory system compliance (C_{rs}), tidal volume (V_t), driving pressure (ΔP), plateau pressure (P_{plat}), PEEP, PaO_2 and $PaCO_2$ as possible exposures related to severe AKI, only C_{rs} and PEEP levels had significant causal association with severe AKI (OR 0.90, 95%CI 0.84-0.94 for each 5-ml/cmH₂O reduction in C_{rs} ; OR, 1.05 95%CI 1.03-1.10 for each 1-cmH₂O increase of PEEP). Using mediation analysis, we examined whether any mechanical ventilation, blood gas or hemodynamic parameters could explain the effects of C_{sr} on AKI. Only PEEP mediated the significant but small effect (less than 5%) of C_{sr} on severe AKI. The effects of PEEP, in turn, were not mediated by any other evaluated parameter. Several sensitivity analyses with (1) need of renal replacement therapy (RRT) as an alternative outcome and (2) only patients with $V_t < 8$ mL/kg, confirmed our main findings. In trying to validate our DAG assumptions, we confirmed that only ΔP was associated with mortality but not with severe AKI.

Conclusions: C_{rs} and PEEP are the only respiratory-related variables with a direct causal association in severe AKI. No mechanical ventilator or blood gas parameter mediated the effects of C_{rs} . Approaches reducing V_t and/or ΔP in ARDS can have limited effect on renal protection.

LISTA DE ABREVIATURAS

LRA	Lesão renal aguda
ADRS	Acute distress respiratory syndrome
AKIN	<i>Acute kidney injury network</i>
ATP	Adenosina trifosfato
Crs	Complacência estática
DAG	Direct acyclic graphic
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença renal crônica
DRCV	Doença renal crônica estágio V
DU	Débito urinário
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
H	Horas
IL	Interleucina
IQR	Distância interquartis
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
MIMIC-III	<i>Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care III Database</i>
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAS	Pressão arterial sistêmica

PEEP	Positive end expiratory pressure
PNL	Processamento de linguagem natural
P_{Plat}	Pressão de Platô
PVC	Pressão venosa central
RIFLE	Risk, injury, failure, end stage
SAPS	<i>Simplified acute physiology score</i>
sCr	Creatinina sérica
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF	Fator de necrose tumoral
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCV	Ventilação controlada a volume
VM	Ventilação Mecânica
V_T	Volume corrente
ΔP	Pressão de distensão ou driving pressure

LISTA DE FIGURAS

1	Diagrama acíclico direcionado com as premissas de causalidade	29
2	Diagrama acíclico direcionado com as premissas de causalidade para cada exposição individual	30
3	Fluxograma da população em estudo	34
4	Associação causal entre Crs, PEEP e LRA grave	37
5	Via alternativa em que ΔP é considerada exposição e Crs mediador	40

LISTA DE TABELAS

1	Características basais da população em estudo e estratificação conforme a ocorrência de LRA grave	35
2	Variáveis utilizadas no ajuste do efeito total e direto e possíveis mediadores	38
3	Efeitos da Crs na ocorrência de LRA e mediadores apenas com medidas de Vt < 8 ml/kg	41
4	Variáveis utilizadas no efeito total e direto e possíveis mediadores com desfecho necessidade de TRS	42

LISTA DE QUADROS

1	Classificação da LRA	16
2	Variáveis utilizadas para ajuste do efeito total e direto e possíveis mediadores	32
3	Regressão logística multivariada para predição de LRA grave	43

SUMÁRIO

1	Introdução	14
2	Revisão de Literatura	16
	2.1 – Lesão Renal Aguda	16
	2.2 – Lesão renal aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo.....	18
	2.3 – Implicações da lesão renal aguda na função pulmonar	19
	2.4 – Implicações da ventilação mecânica na função renal	20
3	Pergunta Condutora	22
4	Objetivos	22
	4.1 – Objetivo Geral	22
	4.2 – Objetivos Específicos	22
5	Metodologia	23
	5.1 – O banco de dados MIMIC III	23
	5.2 – Critérios de Inclusão	24
	5.3 – Critérios de Exclusão	25
	5.4 – Coleta de dados	25
	5.5 – Variáveis de Exposição	26
	5.6 – Desfechos avaliados	27
	5.7 – Diagrama Acíclico Direcionado	28
	5.8 – Análise Estatística	33
6	Resultados	34
	6.1 – Características da População	34
	6.2 – Associação entre parâmetros relacionados à ventilação e LRA grave	36
	6.3 – Análises de Validação e Sensibilidade do DAG	39
	6.4 – Abordagem Tradicional	42
7	Discussão	44
8	Conclusões	47
9	Referências Bibliográficas	48

1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é comum nos pacientes graves de unidade de terapia intensiva (UTI) e está sabidamente associada a inúmeros desfechos adversos (HOSTE et al., 2018). Vários fatores de risco estão associados à LRA nesses pacientes incluindo hipovolemia, sepse, comorbidades e exposição a drogas nefrotóxicas (BELLOMO et al., 2017; J. et al., 2017). Evidências recentes e cada vez mais numerosas também sugerem uma interação deletéria entre as disfunções pulmonar e renal. A LRA é atualmente reconhecida como uma das principais causas de disfunção orgânica no paciente grave com sepse e a disfunção orgânica mais comum em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), prolongando assim a duração da ventilação mecânica (VM) e afetando negativamente a sobrevida desse tipo de paciente (DARMON et al., 2014a; RANIERI et al., 2000; SEELEY, 2013; VIEIRA et al., 2007). Estudos avaliando a associação entre insuficiência respiratória e LRA verificaram aumento da chance (OR) de LRA associado à VM em pacientes críticos (VAN DEN AKKER; EGAL; GROENEVELD, 2013). Também foi demonstrado que a VM e a SDRA estão independentemente associadas à ocorrência subsequente de LRA (DARMON et al., 2014a).

Estudos experimentais em humanos e animais exploraram os mecanismos fisiopatológicos das interações pulmão-rim, sugerindo algumas vias que pudessem explicar os efeitos deletérios da SDRA/VM sobre a função renal (DARMON et al., 2009; JACOB et al., 1995; MURDAUGH; SIEKER; MANFREDI, 1959). A ventilação com pressão positiva pode reduzir o débito cardíaco e aumentar a pressão venosa central, diminuindo o fluxo sanguíneo renal, a depuração de água livre ou a taxa de filtração glomerular (DARMON; LEGRAND; TERZI, 2017a). Além disso, tanto a hipoxemia quanto a hipercapnia têm sido associadas ao aumento da resistência vascular intra-renal, mesmo em pacientes críticos expostos a níveis moderados de hipoxemia (DARMON et al., 2009). Dados emergentes sugerem que a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico pode não apenas afetar os pulmões, mas também levar a um estado inflamatório sistêmico adicional por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias (HAN; MALLAMPALLI, 2015).

Apesar de um conjunto de evidências sugerindo interações clínicas e fisiológicas entre a SDRA e a LRA, existem poucos dados sobre parâmetros ventilatórios relacionados à VM que possam afetar de forma deletéria a função renal em pacientes com SDRA. Uma meta-análise (VAN DEN AKKER; EGAL; GROENEVELD, 2013), incluindo estudos com diferentes níveis de volume corrente e PEEP, não demonstrou associação entre os parâmetros da ventilação mecânica e o desenvolvimento LRA. Entretanto foram inclusos nessa meta-análise estudos muito distintos, com desenhos de estudo diferentes, utilizando definições de LRA distintas e que não haviam sido desenhados especificamente para determinar se a VM poderia de alguma forma afetar a função renal. Em alguns casos, não foi possível determinar definitivamente a partir do material publicado se a LRA estava presente no início da VM ou desenvolveu-se após o início da mesma. Em um estudo retrospectivo com dados colhidos prospectivamente de 3206 com e sem o diagnóstico de SDRA, em VM por mais de 24 h, Lombardi et al. não encontraram associação significativa entre os parâmetros da ventilação e a lesão renal aguda (LOMBARDI et al., 2017). No entanto, este estudo avaliou variáveis correlacionadas no mesmo modelo multivariado, potencialmente levando ao superajuste e a um possível viés de inclusão de variáveis erroneamente consideradas variáveis de confusão.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a associação entre os parâmetros ventilatórios do respirador mecânico e da ventilação mecânica e a evolução subsequente para LRA em pacientes com SDRA. Como a VM possui muitos parâmetros correlacionados e matematicamente ligados, optamos por uma abordagem de diagrama causal (STAPLIN et al., 2016; SUTTORP et al., 2015) para selecionar melhor a variável de confusão e avaliar se existem mediadores ventilatórios e / ou hemodinâmicos entre a associação VM e LRA.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lesão Renal Aguda

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica heterogênea e complexa, definida como um declínio abrupto, num período de horas a dias, na taxa de filtração glomerular (TFG), resultando na retenção de produtos do metabolismo, entre os quais encontram-se a uréia e a creatinina, e na desregulação do equilíbrio hidro-eletrolítico e acidobásico. (TAAL, M. W. et al, 2011) Com base no mecanismo fisiopatológico que leva à disfunção renal, a LRA pode ser classificada em pré-renal, renal intrínseca e pós renal (FLOEGE; JOHNSON; FEEHALLY, 2010).

Em termos clínicos, a LRA é definida, de acordo com a última diretriz do *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, como uma elevação de 0,3 mg/dl ou superior na creatinina de base, ocorrida no intervalo de até 48 horas, uma elevação de 1,5 vezes no valor basal de creatinina sérica, que presumivelmente tenha ocorrido num intervalo de até sete dias, ou um volume urinário inferior a 0,5 ml/kg/h por seis horas consecutivas (LEVIN; STEVENS, 2014). Essa definição, derivada da combinação das duas classificações utilizadas previamente, *Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage (RIFLE)* e *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* (BAGSHAW et al., 2008; LEVIN; STEVENS, 2014), uniformizou os estudos clínicos sobre LRA. Vem sendo amplamente utilizada na prática clínica para diagnóstico da LRA, possui utilidade, não somente como importante ferramenta para diagnóstico precoce dessa enfermidade, mas também na estratificação e estadiamento da LRA conforme a gravidade do quadro clínico (Quadro 1), possibilitando a tomada de decisões individualizadas como elemento guia na indicação da terapia renal substitutiva (LEITE et al., 2013).

Quadro 1 - Classificação da LRA conforme o critério KDIGO (KDIGO, 2012)		
Estágio	sCr	Débito Urinário
1	1,5 - 1,9 X sCr de base ou $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h por 6-12 horas
2	2 - 2,9 X sCr de base	< 0,5 ml/kg/h por 12 - 24 horas

Quadro 1 - Classificação da LRA conforme o critério KDIGO (KDIGO, 2012)		
3	3 X sCr de base ou Aumento na sCr para $\geq 4,0$ mg/dl ou Início de terapia renal substitutiva	< 0,3 ml/kg/h por ≥ 24 horas ou Anúria por ≥ 12 horas
<p>Classificação da lesão renal aguda por estágios a depender da intensidade da elevação da creatinina séria e/ou redução do débito urinário, conforme as últimas diretrizes para o diagnóstico e manejo da LRA.</p> <p>LRA: Lesão Renal Aguda; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; sCr: creatinina séria.</p>		

A LRA é hoje reconhecida como um importante problema de saúde pública. Afeta milhões de pacientes em todo o mundo (SINGBARTL; KELLUM, 2012). É uma complicação comum entre os pacientes hospitalizados e gravemente enfermos. Uma revisão sistemática de 312 estudos de coorte incluindo 49 milhões de pacientes encontrou que um em cada cinco adultos e uma em cada três crianças internados com doenças agudas apresentam LRA no curso do seu internamento (SUSANTITAPHONG et al., 2013). Os pacientes graves de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) possuem risco ainda maior de desenvolverem a LRA. Esta é a disfunção orgânica mais frequente dos pacientes de UTI não-sépticos e a segunda entre aqueles admitidos na UTI com diagnóstico de sepse ou que a desenvolvem no decorrer do internamento na UTI (MURUGAN; KELLUM, 2011). A incidência da LRA durante a permanência na UTI varia de 36 a 67%, utilizando os critérios diagnósticos mais atuais (HOSTE et al., 2006; BAGSHAW et al., 2008). Sua ocorrência, está sabidamente associada ao tempo de permanência na UTI, à morbidade e mortalidade desses pacientes, que se elevam conforme a gravidade e o estágio da LRA (BARRANTES et al., 2008).

Além disso, a LRA está associada ao aumento da velocidade de progressão de doença em pacientes com doença renal crônica (DRC) com diagnóstico prévio, ou aumento na incidência de novos casos de DRC (SINGBARTL; KELLUM, 2012; LEVIN; STEVENS, 2014; REWA; BAGSHAW, 2014). Pacientes graves são constantemente expostos às mais diversas formas de insulto renal (ventilação mecânica, sepse, isquemia, baixo débito cardíaco, nefrotoxicidade de drogas, e comorbidades subjacentes). Parte dos mecanismos envolvidos na patogênese da LRA em pacientes graves, em grande parte, persistem desconhecidos. Sabe-se que, além dos fatores relacionados às

características clínicas dos pacientes, a LRA está altamente envolvida a processos fisiopatológicos complexos e multifatoriais relacionados às alterações pró-inflamatórias e ao estresse oxidativo encontrado especificamente nesse tipo de indivíduo (KINSEY; OKUSA, 2011).

2.2 Lesão Renal Aguda e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Evidências crescentes sugerem que a interação entre o pulmão e o rim estão envolvidas tanto no desenvolvimento da lesão pulmonar aguda associada a lesão renal aguda, como na disfunção renal como consequência da insuficiência respiratória (DARMON; LEGRAND; TERZI, 2017b). Uma meta-análise recente desses estudos sugeriu que a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) aguda e a ventilação mecânica estão associadas a com uma elevação de três vezes no risco de desenvolvimento de lesão renal aguda. Foi observado também que a piora na gravidade da lesão renal aguda estava associada a um aumento na porcentagem de pacientes em ventilação mecânica (DARMON; LEGRAND; TERZI, 2017b). Outro estudo observacional, multicêntrico, prospectivo avaliou a influência da hipoxemia refratária no subsequente desenvolvimento de lesão renal aguda (DARMON et al., 2014b). O estudo incluiu 8029 pacientes em unidade de terapia intensiva, dos quais 1879 apresentavam SDRA. Os autores encontraram uma incidência total de LRA da ordem de 31,3 %, com 44,3 % dos pacientes com SDRA e 27,4% dos pacientes sem SDRA apresentando LRA ($p < 0,001$). A ventilação mecânica foi fator de risco independente para LRA tanto nos pacientes com SDRA (OR, 11.01; 95% CI, 6.83 - 17.73) quanto sem SDRA (OR, 4,34; 95% CI, 3,71 - 5,1).

A ventilação mecânica protetora se tornou o padrão no cuidado do paciente com SDRA, a adoção dessa estratégia demonstrou uma redução absoluta da mortalidade em torno de 9% (BROWER et al., 2000) ao minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico por hiperdistensão pulmonar (barotrauma e volutrauma), colapso alveolar repetitivo (atelectrauma) e biotrauma. O biotrauma é um mecanismo recentemente descrito de lesão pulmonar no qual se observa a liberação de uma variedade de mediadores (IL-6, IL-8, TNF- α , proteína quimiotática de monócitos-1, óxido nítrico sintase, procolágeno tipo III, e moléculas de adesão) como consequência da hiperdistensão pulmonar e/ou do atelectrauma (KUIPER et al., 2011; RANIERI et al.,

2000). Esses mediadores, assim como aqueles envolvidos nos mecanismos de coagulação e adesividade celular (RANIERI et al., 2000), podem translocar-se para a circulação sistêmica levando a disfunção de órgãos distantes especialmente em condições de elevação da permeabilidade capilar (BROWER et al., 2000; IMAI et al., 2003). Uma análise secundária do estudo ARDS Network mostrou que níveis elevados de IL-6, de receptores solúveis para TNF tipos I e II e do inibidor do ativador do plasminogênio-1 estão independentemente associados à LRA (KEVIN RANGE, 2012).

Há também evidências experimentais de que estratégias ventilatórias mais lesivas podem induzir a apoptose de células do epitélio tubular (IMAI et al., 2003) e desregulação da função dos ligantes extracelulares que auxiliam no controle do tônus vascular renal e na integridade das células epiteliais e endoteliais (KOYNER; MURRAY, 2010). Em um modelo de lesão pulmonar induzida por ácido em coelhos, foi demonstrado que estratégias ventilatórias não protetoras levaram à elevação dos níveis de marcadores bioquímicos de disfunção renal. Além do mais, a indução de apoptose aumentou em células renais incubadas com plasma de coelhos ventilados pela estratégia não protetora quando comparada com a estratégia controle, esse aumento verificado na ocorrência de apoptose foi atenuado por uma proteína de fusão bloqueadora do ligante Fas. Por fim, encontrou-se uma correlação significativa entre mudanças nos níveis do ligante Fas e alterações da concentração de creatinina. Embora não conclusivo, esses dados evidenciam uma conexão plausível entre a estratégia ventilatória, biotrauma, mediadores circulatórios e disfunção renal (IMAI et al., 2003).

2.3 Implicações da Lesão renal aguda na função pulmonar.

A nível celular, o epitélio dos túbulos renais exerce papel fundamental na regulação dos processos inflamatórios (SAMONI et al., 2017). Durante a lesão renal aguda, os túbulos representam um sítio importante de lesão e morte celular, catalisam os mediadores circulantes de inflamação e do estresse oxidativo a nível local e sistêmico, por uma série de mecanismos, incluindo processos epigenéticos. O pulmão é altamente susceptível a lesão inflamatória devido à sua extensa rede de capilares, e portanto, a lesão renal aguda pode impactar na manutenção da função pulmonar por mecanismos

como *up-regulation* da produção de citocinas, desbalanço no metabolismo do óxido nítrico, aumento da permeabilidade vascular, aumento do tráfego de leucócitos, hemorragias pulmonares e redução da expressão dos canais epiteliais de sódio, da sódio-potássio-ATPase e aquaporinas-5 que são essenciais para a depuração da água pelos pulmões (LI et al., 2009).

A IL-6 provavelmente é o mediador inflamatório de lesão pulmonar na lesão renal aguda melhor descrito, com dados de estudos em humanos e animais (SEELEY, 2013). Estudos experimentais destacam a liberação sistêmica de padrões moleculares associados a injúria pelas células necróticas (ZHAO et al., 2015), apoptose pulmonar caspase-dependente mediada pelo receptor-1 do TNF e disfunção da barreira microvascular (SOLYMOSSI et al., 2013).

2.4 Implicações da Ventilação mecânica na função renal

A ventilação mecânica é uma das intervenções primordiais no suporte ao paciente crítico, que pode entretanto levar ao comprometimento dos pulmões e outros órgãos, incluindo os rins, resultando em posterior disfunção orgânica (SLUTSKY; TREMBLAY, 1998). Hipercapnia, hipoxemia, alterações hemodinâmicas, ativação de vias neuroendócrinas e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como consequência do biotrauma induzido pelo ventilador, são prováveis mediadores das lesões orgânicas (KOYNER; MURRAY, 2010). Modelos animais sugerem que haja uma relação causal entre a ventilação mecânica e o desenvolvimento de lesão renal aguda via redução do fluxo sanguíneo renal por um mecanismo duplo envolvendo a microcirculação intra-renal devido a hipoxemia e hipercapnia e a circulação sistêmica, através de uma queda do débito cardíaco, secundário a alterações da pressão intratorácica (ZILLIG; SCHULER; TRUNIGER, 1978), além de uma redistribuição do fluxo sanguíneo renal em resposta à PEEP extrínseca (KUIPER et al., 2011). A importância que cada mecanismo citado previamente carrega na patogênese da lesão renal aguda nos pacientes com SARA e em ventilação mecânica é difícil de determinar, visto que nesses pacientes, tais mecanismos ocorrem de forma simultânea o que consequentemente limita a sua interpretação e o desenvolvimento de estratégias preventivas.

Em resumo, a ventilação mecânica pode alterar a hemodinâmica cardiopulmonar e sistêmica e estimular o sistema neuro-hormonal. Há uma interação bidirecional entre a lesão pulmonar e a lesão renal mediada por diversos mecanismos fisiopatológicos a nível celular molecular.

3. PERTUNTA CONDUTORA

Existe associação entre os parâmetros da ventilatórios e a ocorrência de LRA grave em pacientes com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo que estão em ventilação mecânica?

4. OBJETIVOS

4.1- Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a SDRA e a LRA grave em paciente com diagnóstico gasométrico de SDRA sob ventilação mecânica.

4.2- Objetivos específicos

- Avaliar a existência de associação entre os parâmetros ventilatórios e a ocorrência de lesão renal aguda grave em pacientes com diagnóstico de SDRA em VM;
- Identificar entre os parâmetros ventilatórios aqueles que possuem associação causal com a ocorrência de lesão renal aguda grave em pacientes com SDRA em VM;
- Identificar entre os parâmetros ventilatórios aqueles que possuem associação causal com a ocorrência de lesão renal aguda grave com necessidade de TRS em pacientes com SDRA em VM;
- Avaliar se a relação de causalidade entre os parâmetros ventilatórios e a LRA poderia ser justificada por alterações nos parâmetros hemodinâmicos;
- Avaliar a associação entre pressão de distensão (ΔP) e a mortalidade em 28 dias dos pacientes com SDRA em VM por mais de 48 h com o intuito de validar os dados encontrados em relação à ocorrência de LRA grave.

5. METODOLOGIA

5.1 O banco de Dados

Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care III Database – Banco de Dados do Monitoramento Inteligente Multiparâmetro em Terapia Intensiva III

O projeto *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care* (MIMIC-III) (JOHNSON et al., 2016), é mantido pelo Laboratório de Fisiologia Computacional do Instituto de Tecnologia de Massachusetts, trata-se de um gigantesco banco de dados com informações colhidas de forma prospectiva que contém dados clínicos e demográficos de pacientes internados nas UTIs do Centro Médico Beth Israel Deaconess. A última atualização realizada conta de dados colhidos e armazenados no período de 2001 a 2012. O banco de dados está disponível *on-line*, gratuitamente para acesso de qualquer pesquisador. O interessado na extração das informações deverá aceitar o contrato de uso dos dados e participar do "treinamento de proteção a seres humanos" e posteriormente poderá solicitar permissão para acessar e extrair os dados.

O banco de dados inclui informações básicas sobre a admissão e dados demográficos (dos quais nem todos foram utilizados no presente estudo), além de dados clínicos como sinais vitais, resultados de laboratório e radiologia, medicamentos, diagnósticos de alta hospitalar, anotações de enfermagem, resumos de alta da unidade hospitalar e datas dos óbitos. O banco de dados MIMIC-III 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 presentes 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.

Este estudo foi aprovado pelos conselhos institucionais de revisão do Instituto de Tecnologia de Massachusetts e do Centro Médico Beth Israel Deaconess e recebeu dispensa da aplicação do termo consentimento informado.

5.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no presente estudo todos os pacientes com idade igual ou superior a 15 anos com diagnóstico de SDRA, em ventilação mecânica em modo ventilação controlada a volume (VCV) por um período de pelo menos 48 h, no curso do seu primeiro intervalo de VM, durante aquele internamento.

SDRA foi definida como uma relação $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg na ausência de edema pulmonar cardiogênico (FORCE; THE ARDS DEFINITION TASK FORCE*, 2012) nas primeiras 48 h de VM. Os pacientes com edema pulmonar cardiogênico foram identificados usando o diagnóstico de admissão na UTI e/ou através de um algoritmo de Processamento de Linguagem Natural (PLN) que pesquisou em altas hospitalares aqueles que foram admitidos por edema pulmonar cardiogênico ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40%. Uma validação do algoritmo de PLN foi realizada através de um exame formal dos resumos de alta de 100 pacientes aleatórios e uma concordância de 98% foi encontrada.

5.3 Critérios de Exclusão

- Idade inferior a 15 anos;
- Dados da admissão hospitalar insuficientes;
- Ventilação em outros modos ventilatórios diferentes da ventilação controlada a volume nas 48 h iniciais da VM;
- Ausência de registro de medida de pressão de platô (P_{PLAT}) ou volume (V_t) corrente nas 48 h iniciais da VM;
- Ausência de registro de estatura, o que impossibilitaria o cálculo do peso predito;
- Paciente com diagnóstico prévio de DRC avançada;
- Transplantados renais;
- Creatinina sérica (sCr) > 4,0 mg/dl no início da VM;
- Hemodiálise até o dia de início da VM;
- Diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico nas primeiras 48 h de ventilação mecânica.

5.4 Coleta de Dados

Todos os dados foram extraídos do banco de dados MIMIC-III (v1.4) e incluíram as informações demográficas, características clínicas, parâmetros gasométricos e parâmetros do ventilador mecânico.

- Variáveis demográficas: Idade, Sexo, Altura;
- Variáveis clínicas: Diagnóstico de sepse conforme descrito por Angus et al. (ANGUS et al., 2001), índice de co-morbidades de Elixhauser (ELIXHAUSER et al., 1998), sCr no início da VM e o escore de gravidade da doença avaliado pelo escore fisiológico agudo simplificado (SAPS II), necessidade de drogas vasoativas, balanço hídrico até o início da VM e exposição a drogas nefrotóxicas (anfotericina, vancomicina, aminoglicosídeo)

- O peso corporal predito foi calculado usando a altura e o sexo do paciente:
 1. Homens: **Peso predito** (Kg) = $50 + 2,3 \times ((\text{altura[cm]} \times 0,394) - 60)$
 2. Mulheres: **Peso predito** (Kg) = $45,5 + 2,3 \times ((\text{altura[cm]} \times 0,394) - 60)$
(BROWER et al., 2000).;
- Dados gasométricos: foram analisadas gasometrias arteriais nas primeiras 48 h de VM e selecionados os piores valores de Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), Pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) e Índice de oxigenação (IOX), calculado a partir da relação PaO₂ / FiO₂, quando a PEEP era de pelo menos 5 cmH₂O);
- Para avaliação, diagnóstico e estadiamento da LRA e volemia foram coletados os valores de sCr diariamente até o sétimo dia do início da VM e o débito urinário e necessidade de TRS;

5.5 Variáveis de Exposição

- Pressão positiva ao final da expiração (PEEP);
- Pressão de Platô (P_{plat}) – Pressão obtida ao se realizar uma pausa inspiratória de 2s no ciclo respiratório;
- Pressão de distensão pulmonar ou *driving pressure* (ΔP) – Pressão calculada a partir da subtração da P_{plat} pela PEEP;
- Volume corrente (V_t) – O volume corrente foi corrigido para o peso corporal predito calculado usando a altura e o sexo do paciente (ACUTE; DISTRESS; NETWORK, 2000);
- Complacência estática do sistema respiratório (C_{rs}) – Calculada a partir do V_t e ΔP : $C_{rs} = V_t / \Delta P$

Os valores de PEEP, P_{plat}, V_t foram ponderados no tempo calculados pela média dos valores disponíveis a cada minuto durante as primeiras 48 h de VM. O valor de ΔP minuto a minuto foi obtido levando cada observação adiante até que a próxima observação fosse registrada (SCHMIDT et al., 2018). A variável com menos valores disponíveis nas primeiras 48 h de VM foi a P_{plat} (mediana 8, IQR 5-9). Além disso, formulou-se a hipótese de que os parâmetros de gravidade da SDRA estavam

relacionados à LRA e também foram avaliados os piores valores de PaO₂, PaCO₂, da relação PaO₂/FiO₂ e complacência estática (C_{rs}) média nas primeiras 48 horas ponderada pelo tempo. As médias ponderadas no tempo para ambas as variáveis foram calculadas pela média dos valores minuto por minuto, conforme já descrito. As outras variáveis coletadas foram incluídas como fatores de confusão na previsão de LRA (sCr basal, idade, sexo, sepse, SAPS II, necessidade de drogas vasoativas, balanço hídrico antes do dia 1 de VM e exposição a drogas nefrotóxicas).

Análises adicionais foram realizadas em duas subcoortes com disponibilidade de pressão venosa central (PVC) e pressão arterial pulmonar média (PAP). Nesses pacientes, a pressão venosa central (PVC) ponderada no tempo, a pressão arterial pulmonar média (PAP) e a pressão arterial sistêmica média (PAS) foram calculadas conforme especificado acima para avaliar se os parâmetros hemodinâmicos possivelmente influenciados pela dinâmica da VM atuariam como mediador na associação causal entre exposição e os desfechos.

5.6 Desfechos avaliados

O principal desfecho clínico avaliado foi a ocorrência de lesão renal aguda grave. Foi considerada LRA os estágios II e III conforme os KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP., 2012). O diagnóstico e classificação da LRA foi feito a partir dos valores de sCr e de débito urinário. Resumidamente, os níveis de sCr foram usados para classificar o estágio de LRA. Uma vez que o objetivo do estudo era avaliar os efeitos da SDRA e da VM sobre a função renal, o valor de sCr antes ou após 12 h do início da VM foi usado como função renal basal. Classificamos os pacientes com base no estágio máximo do KDIGO alcançado nos primeiros 7 dias após início da VM. Os pacientes que receberam TRS durante esse período foram considerados como LRA em estágio 3. O débito urinário foi avaliado a cada hora. Utilizamos o critério de débito urinário para pacientes com pelo menos 12 horas consecutivas de medições válidas. Em pacientes com medidas insuficientes de débito urinário, apenas o critério sCr foi aplicado. Além disso, a mortalidade em 28 dias foi avaliada para validar a coleta de

dados e o modelo. Esperava-se encontrar uma associação independente entre ΔP e mortalidade em 28 dias nesses pacientes.

5.7 Diagrama Acíclico Direcionado (DAG)

Como os parâmetros de VM têm muitas variáveis correlacionadas e vinculação matemática (por exemplo, C_{rs} é calculada a partir de V_T e ΔP ; P_{plat} é a soma de ΔP e PEEP), para evitar o ajuste exagerado do modelo de regressão logística multivariada e permitir a exploração do efeito total e mediado de cada variável de exposição, realizamos um diagrama acíclico direcionado (*Directed Acyclic Graph* – (DAG) usando a ferramenta dagitty - www.dagitty.net (TEXTOR et al., 2016). Um diagrama causal é uma ferramenta gráfica que permite a visualização das relações entre a exposição de interesse, o resultado que está sendo estudado e todas as outras variáveis que estão associadas de alguma forma a pelo menos duas outras variáveis no diagrama. O DAG é uma forma especial de diagrama causal que não contém nenhum ciclo direcionado. Uma revisão abrangente pode ser encontrada em revisões recentes (STAPLIN et al., 2016; SUTTROP et al., 2015).

Na construção do DAG (figura 1 e figura 2), considerou-se as seguintes premissas:

1. Como apenas as primeiras 48 h de VM foram estudadas, supôs-se que todas as variáveis respiratórias e gasométricas poderiam ser influenciadas pela gravidade da doença pulmonar, aqui representada por C_{rs} (i.e., PaO_2 , $PaCO_2$, PEEP, V_t , PaO_2 / FiO_2 e ΔP podem ser, pelo menos em parte, determinados por C_{rs});
2. Todas as outras variáveis clínicas (idade, sexo, índice de comorbidade Elixhauser, balanço hídrico antes da VM, função renal basal, SAPS II, drogas nefrotóxicas, drogas vasoativas e sepse) foram, cada uma delas, consideradas independentemente fatores de confusão de todas as exposições consideradas na associação causal com LRA grave. Essa suposição é baseada em conhecimentos prévios (por exemplo, a presença de sepse pode estar associada a insuficiência respiratória e renal) ou na ausência de dados que apoiem a exclusão de qualquer possível associação, i.e., é impossível excluir a associação

de drogas nefrotóxicas e uma PEEP mais alta ou mesmo um terceiro fator de confusão não medido, como infecção pulmonar grave, por exemplo;

3. Se possível, se as relações entre duas variáveis fossem bidirecionais, elas seriam modificadas de acordo com as exposições avaliadas, tornando-as verdadeiros fatores de confusão. Essas interações estão representadas na figura 1 como conectores sem seta;
4. Todas as variáveis relacionadas à respiração, exceto a relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, foram consideradas causas potenciais de LRA grave. As variáveis incluídas no ajuste de cada exposição estão descritas no quadro 2.

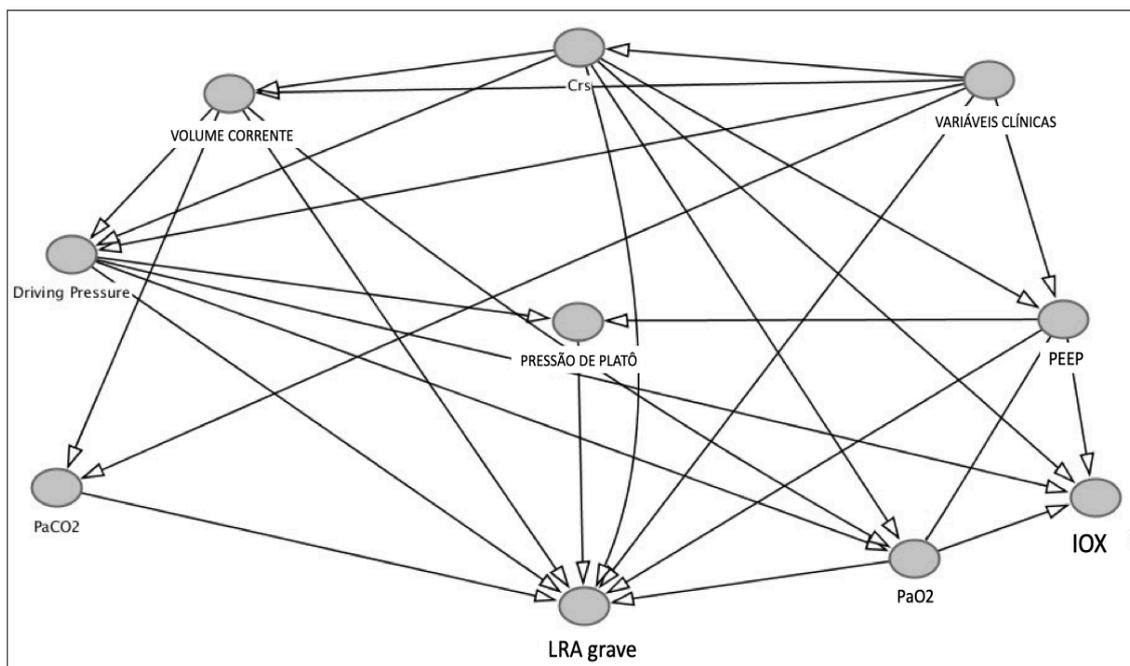
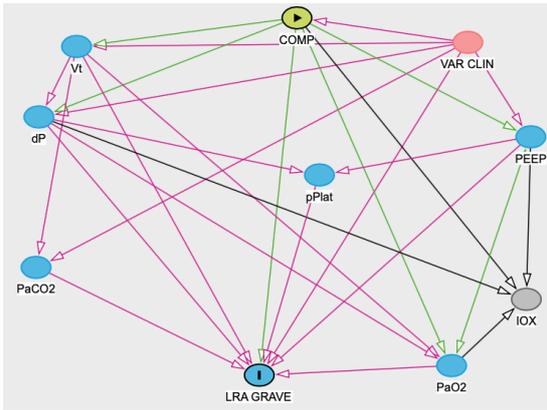
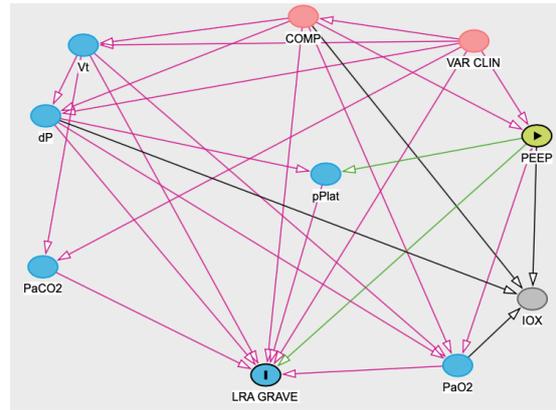


Figura 1: Diagrama acíclico direcionado com as premissas de causalidade. Variáveis clínicas: idade, gênero, índice de co-morbidades, sepse, SAPSII, drogas vasoativas, drogas nefrotóxicas, função renal basal, balanço hídrico antes da ventilação mecânica. Crs: complacência estática. PEEP: pressão expiratória final positiva

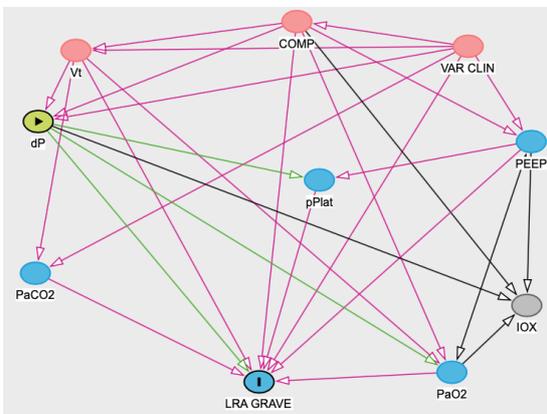
A



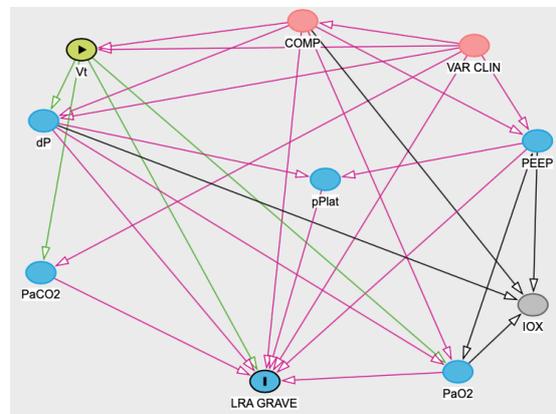
B



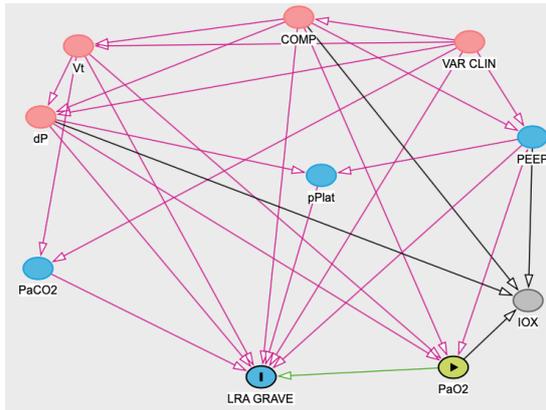
C



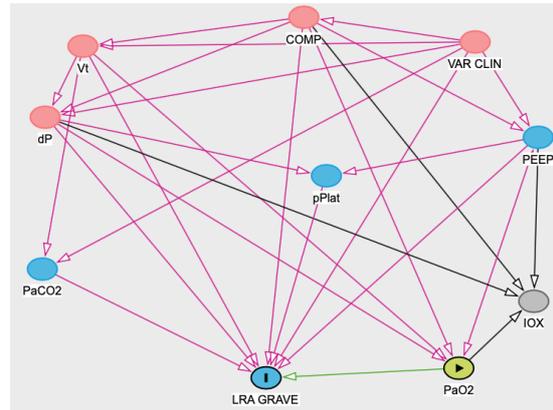
D



E



F



G

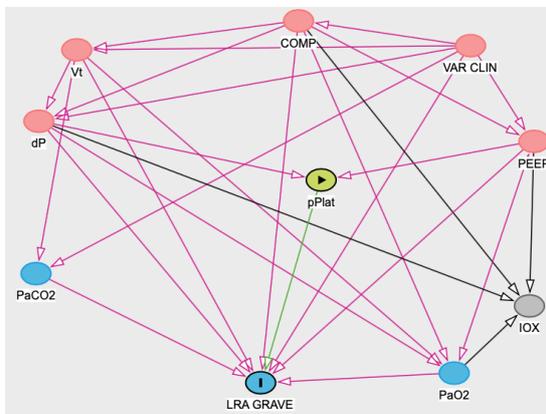


Figura 2: Diagrama acíclico direcionado com as premissas de causalidade para o desfecho lesão renal aguda (LRA) grave para cada exposição levada em consideração individualmente (A) Complacência no sistema respiratório; (B) PEEP; (C) Pressão de distensão; (D) Volume corrente; (E) PaO2; (F) PaCO2; (G) Pressão de platô. Nos gráficos a exposição está representada pelo círculo verde com seta, as variáveis apontadas como fatores de confusão para a exposição em questão aparecem em vermelho. No quadro 2 é possível observar o resumo do ajuste necessário para cada exposição para o desfecho LRA grave.

Quadro 2: Variáveis utilizadas para ajuste do efeito total e direto e possíveis mediadores de cada variável de exposição considerada de acordo com o diagrama direcional das figuras 1 e 2.

Exposição	Ajuste necessário para efeito total	Ajuste necessário para efeito direto	Possíveis mediadores
C_{rs}^*	Variáveis clínicas	Variáveis clínicas, PEEP, ΔP , PaO_2 , $PaCO_2$	PEEP, ΔP , V_t , PaO_2 , $PaCO_2$, P_{Plat} , CVP, PAP média
PEEP	Variáveis clínicas, C_{rs} , PaO_2 , $PaCO_2$	Variáveis clínicas, C_{rs} , PaO_2 , ΔP , V_t , P_{Plat}	P_{Plat} , CVP, PAP média
ΔP^*	Variáveis clínicas, C_{rs}	Variáveis clínicas, C_{rs} , V_t , PEEP, PaO_2 , P_{Plat}	P_{Plat} , CVP, PAP média
V_t	Clinical Variables, C_{rs}	Variáveis clínicas, C_{rs} , PEEP, PaO_2 , $PaCO_2$, ΔP	PaO_2 , $PaCO_2$, ΔP
PaO_2	Variáveis clínicas, C_{rs} , PEEP, ΔP , V_t	Variáveis clínicas, C_{rs} , PEEP, ΔP , V_t	-
$PaCO_2$	Variáveis clínicas, C_{rs} , V_t , PEEP	Variáveis clínicas, C_{rs} , V_t	-
P_{Plat}^*	Variáveis clínicas, PEEP	Variáveis clínicas, PEEP	-

* Nem todas as variáveis matematicamente relacionadas foram incluídas no mesmo modelo. Nesses casos, escolheu-se incluir a variável associada com desfecho. Por exemplo, no ajuste para ΔP ($\Delta P = V_t / C_{rs}$), não foi incluído V_t .

C_{rs} : Complacência no Sistema respiratório; ΔP : Pressão de distensão; V_t : Volume corrente por peso predito; P_{Plat} : Pressão de platô; PEEP: pressão positiva nas vias aéreas ao final da expiração; CVP: Pressão venosa central; PAP: Pressão arterial pulmonar.

5.8 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi avaliada e é relatada como média e desvio padrão (DP) ou mediana e IQR (25º ao 75º percentis), quando apropriado. As características basais foram comparadas usando um teste t de 2 amostras ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, enquanto variáveis dicotômicas foram avaliadas com o teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher. As correlações simples entre variáveis contínuas foram analisadas usando o coeficiente de correlação de postos de Spearman. As distribuições não normais foram transformadas em logaritmos naturais para análises adicionais. Primeiro, foi avaliado o efeito total de cada exposição em LRA grave usando regressão logística multivariável. Se houvesse alguma associação causal significativa entre a exposição e a LRA grave, avaliaríamos possíveis mediadores para determinar se essa associação foi, pelo menos em parte, mediada por algum outro parâmetro. Nas análises de mediação, usamos modelos de média condicional para resultados contrafactuais aninhados com uma abordagem baseada em imputação. Utilizamos o programa R 3.5 para executar análises usando o pacote Medflex (STEEN et al., 2017).

6. RESULTADOS

6.1 Características da População

O banco de dados MIMIC-III contém os registros de 46.520 pacientes, dos quais 38.605 tinham idade \geq a 15 anos no momento da admissão. Dos 5.226 pacientes que receberam VM por um período mínimo de 48 h, 3.147 foram excluídos por estarem em outros modos ventilatórios diferentes da VCV, por terem o diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico ou FEVE menor que 40%. Além disso, 108 pacientes foram excluídos por não possuírem informações disponíveis sobre análises gasométricas nas primeiras 48 h da VM. Dos 2.028 pacientes restantes, 1.750 tiveram o critério diagnóstico de SDRA. Além disso, 453 pacientes não tinham medida de estatura, 67 pacientes apresentavam valores de SCr no início da VM superior a 4 mg/dL e outros 31 pacientes não possuíam os parâmetros da VM e foram excluídos (ver figura 3). Após todas as exclusões, 1.142 pacientes foram incluídos nas análises finais. As características desses pacientes e a divisão da amostra conforme o desenvolvimento de LRA grave são mostradas na tabela 1.

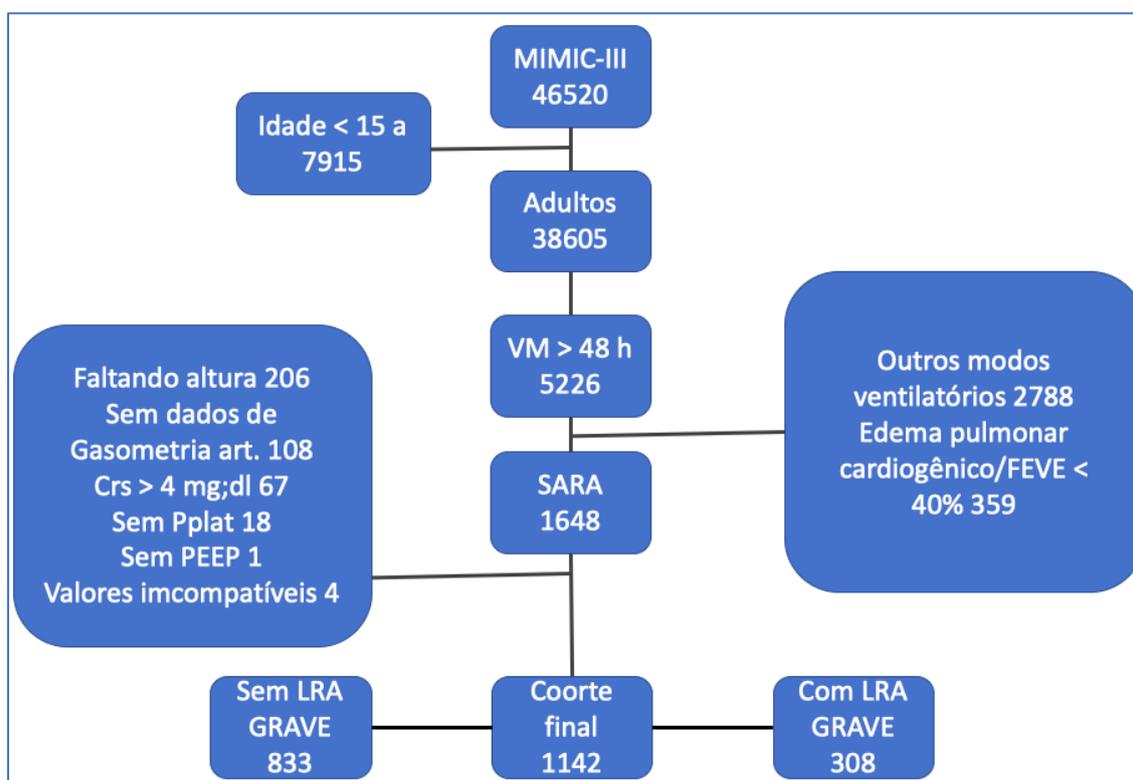


Figura 3: Fluxograma da população em estudo. MIMIC-III: *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care III*; VM: ventilação mecânica; sCr: creatinina sérica; P_{plat}: pressão de platô; PEEP: pressão expiratória final positiva; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LRA: lesão renal aguda.

Tabela 1: Características basais da população em estudo e estratificação conforme a ocorrência de LRA grave

Variável	Todos os Pacientes (n=1.142)	Sem LRA grave (n=833)	LRA Grave (n=308)	p
Idade (anos), média±DP	65,9±39,5	66,5±41,3	64,5±34,6	0,45
Homens, n (%)	696 (58,1)	502 (57,6)	194 (59,5)	0,56
Índice Elixhauser, mediana (IQR)	3 (0-8)	2(0-7)	4 (0-9)	<0,001
Balanço Fluidico antes de VM, mediana (IQR), mL/dia	0 (0-887)	0 (0-698)	0 (0-1,419)	0,04
SCr Basal, mediana (IQR), mg/dL	1,0 (0,7-1,5)	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,8-1,7)	<0,001
Drogas Nefrotóxicas, n (%)	742 (65,0)	518 (62,2)	224 (72,7)	0,001
Sepse, n (%)	798 (69,8)	577 (69,3)	221 (71,5)	0,42
Drogas Vasoativas, n (%)	723 (63,3)	479(57,5)	244 (79,2)	<0,001
SAPS II, mediana (IQR)	45 (36-54)	44 (34-52)	48 (39-57)	<0,001
Índice de oxigenação, média ±SD, %	139,9±66,8	144,7±67,9	127,5±62,9	<0,001
PEEP, média±DP cmH ₂ O	7,6±2,9	6,9±2,7	9,4±3,1	<0,001
V _t , mediana (IQR), ml/Kg Peso Corporal Previsto	8,4 (7,2-9,4)	8,3 (7,3-9,5)	8,1 (7,2-9,4)	0,294
P _{plat} , mediana (IQR), cmH ₂ O	23,0 (19,6-26,6)	22,4 (18,9-26,0)	24,3 (20,9-28,1)	<0,001
ΔP, mediana (IQR), cmH ₂ O	14,4 (12,0-17,0)	14,1 (11,8-16,8)	14,8 (12,9-17,7)	0,002
C _{rs} , média±DP, mL/cmH ₂ O	40,4±13,1	42,2±13,9	35,6±10,9	<0,001
PaO ₂ , média±SD, mmHg	75,7±26,1	77,9±28,1	70,2±18,6	<0,001
PaCO ₂ , média±SD, mmHg	50,4±12,8	50,0±12,4	51,6±18,5	0,05
Mortalidade em 28 dias, n (%)	347 (30,4)	227 (27,3)	120 (39,0)	<0,001

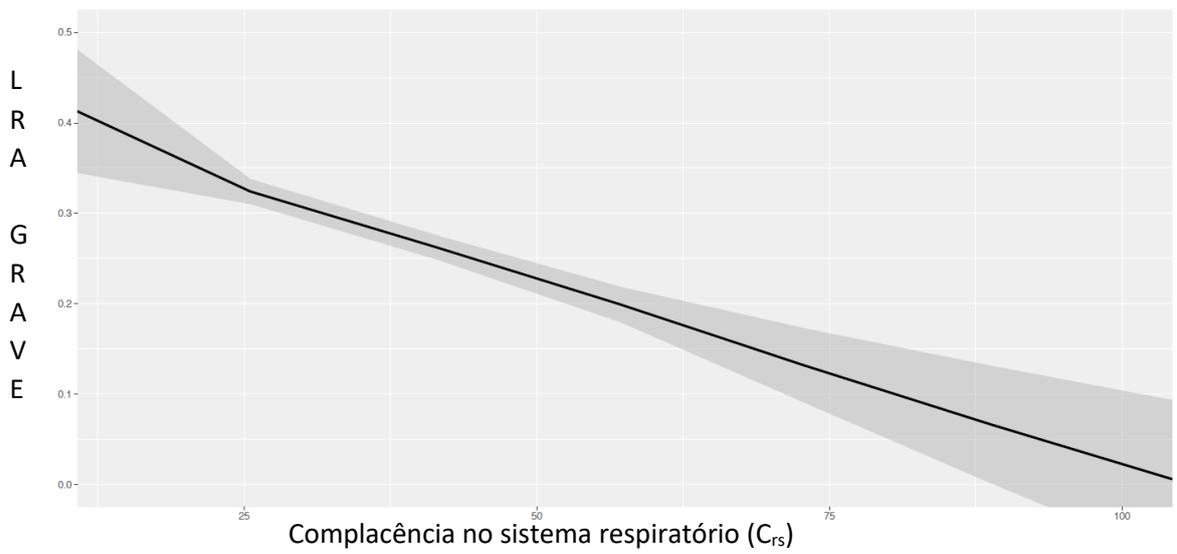
LRA: lesão renal aguda; sCr: creatinina sérica; C_{rs}: complacência do sistema respiratório; ΔP: pressão motriz; V_t: volume corrente por peso corporal previsto; P_{plat}: pressão de platô; PEEP: pressão positiva Expiratória Final.

6.2 Associação Causal Entre Parâmetros Relacionados à Respiração e LRA Grave

Usando as premissas do diagrama acíclico da figura 1, ajustamos as exposições relacionadas à ventilação a diferentes fatores reais de confusão para determinar se havia uma associação causal entre as exposições consideradas e a ocorrência de LRA grave. As variáveis clínicas não respiratórias foram consideradas como possíveis fatores de confusão para todas as exposições e foram aplicadas no ajuste das mesmas.

Após avaliar todas as variáveis de exposição relacionadas à ventilação (tabela 2), baixos níveis de C_{rs} e altos níveis de PEEP apresentaram associação causal significativa com LRA grave. Cada aumento de 5 ml/cmH₂O na C_{rs} reduziu a chance de LRA grave em 10% (OR 0,90, IC 95% 0,84-0,94), e cada aumento de 1 cmH₂O na PEEP aumentou a chance de LRA grave em 5% (OR 1,05, IC 95% 1,03-1,10), como mostra a figura 3. Ademais, a PaO₂ baixa apresentou tendência na associação causal com LRA grave, como mostra a tabela 2. Embora ΔP tenha sido associado recentemente à mortalidade em pacientes com SDRA, mesmo usando um modelo parcimonioso considerando nossas suposições, ΔP não foi associado à LRA grave. Além disso, P_{plat} e V_t não tiveram associação causal significativa com LRA grave.

A



B

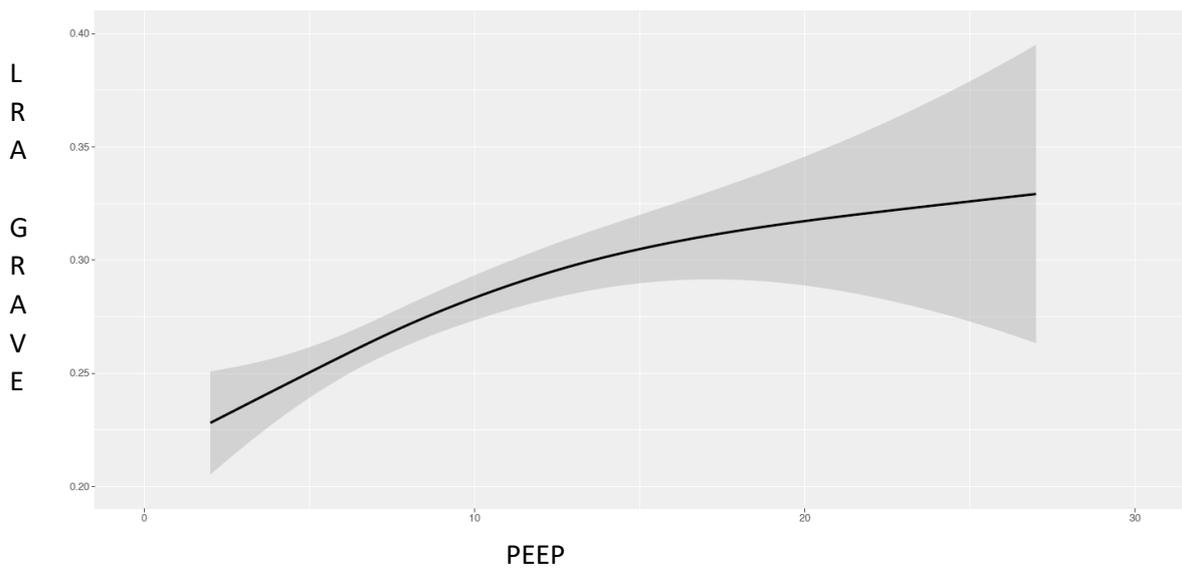


Figura 4: Associação causal direta entre a complacência no sistema respiratório (C_{rs}) (A), PEEP (pressão expiratória final) (B) e Lesão renal aguda (LRA) grave após regressão logística, controlada para os fatores de confusão.

Tabela 2: Variáveis utilizadas no ajuste do efeito total e direto e possíveis mediadores para cada variável de exposição considerada, de acordo com o gráfico acíclico direcionado em LRA grave. Efeitos Diretos e Indiretos de C_{rs} e PEEP sobre LRA grave.

Variável de Exposição	Efeito Total	Mediador	Efeito Indireto
C_{rs} , por 5 mL/cmH ₂ O	0,90 (0,84-0,94)	PEEP	0,989(0,996-0,999)
		ΔP	0,999(0,990-1,010)
		V_t	0,999(0,998-1,001)
		PaO ₂	0,998(0,994-1,002)
		PaCO ₂	0,998 (0,996-1,001)
		Todos os mediadores juntos	0,996(0,986-1,010)
		PVC [#]	1,000 (0,999-1,001)
		Média PAP [§]	0,999 (0,995-1,002)
PEEP, por cmH ₂ O	1,05 (1,03-1,10)	P _{plat}	1,013(0,976-1,051)
		PVC [#]	0,996 (0,989-1,002)
		Média PAP [§]	0,997 (0,996-1,013)
ΔP^* , por cmH ₂ O	1,01(0,96-1,06)	-	-
V_t , por mL	1,03(0,96-1,10)	-	-
PaO ₂ , por 10 mmHg	0,94 (0,87-1,00)	-	-
PaCO ₂ , por 5 mmHg	1,01 (0,95-1,07)	-	-
P _{plat} [*] , por cmH ₂ O	1,02 (0,96-1,09)	-	-

Todas as análises foram ajustadas para idade, sexo, escore de comorbidade Elixhauser, sepse, SAPS II, drogas vasoativas, drogas nefrotóxicas, função renal basal, balanço hídrico antes da ventilação mecânica.

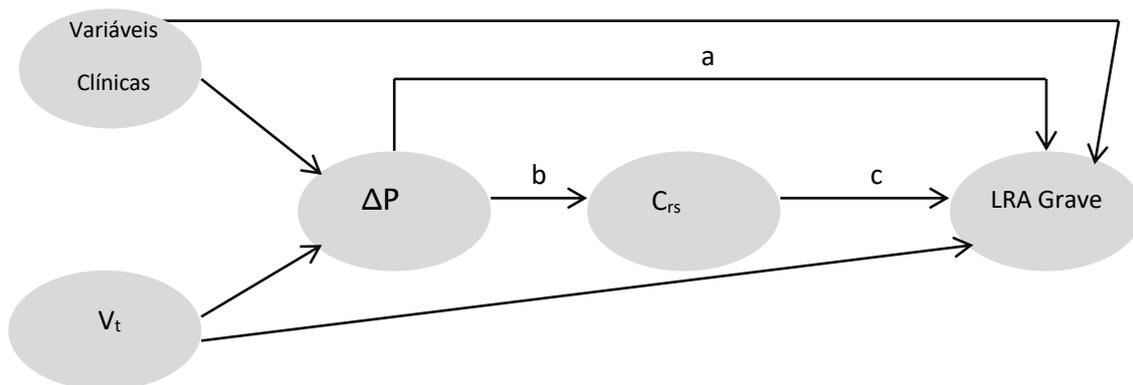
C_{rs} : complacência do sistema respiratório; ΔP : pressão motriz; V_t : volume corrente por peso corporal previsto; P_{plat}: pressão de platô; PEEP: pressão positiva Expiratória Final; PVC: pressão venosa central; PAP: pressão arterial pulmonar, [#]subcoorte aninhado com 872 pacientes [§] subcoorte aninhado com 475 pacientes.

Para explorar ainda mais as associações entre variáveis relacionadas à ventilação e LRA grave, exploramos se a associação causal entre baixa C_{rs} e PEEP elevada em LRA grave tinha algum mediador. De acordo com o DAG presumido, os efeitos do C_{rs} na LRA grave podem ser, pelo menos em parte, mediados por PEEP, V_t , P_{plat} , ΔP , PaO_2 e / ou $PaCO_2$. Destes, pudemos identificar apenas PEEP como tendo um efeito de mediação significativo na associação causal entre C_{rs} e LRA grave. Embora significativo, o efeito indireto da PEEP foi mínimo. Além disso, mesmo incluindo todos os mediadores possíveis nas mesmas análises, a maior parte do efeito da C_{rs} foi direto, conforme mostrado na tabela 2. Também examinamos se a P_{plat} mediou os efeitos da PEEP, mas não conseguimos identificar nenhuma mediação significativa.

Em duas subcoortes aninhadas, testamos ainda se a PVC ($n = 872$) ou a PAP média ($n = 475$) poderiam mediar a associação causal entre baixo C_{rs} e PEEP elevada na LRA grave. Não identificamos nenhuma mediação significativa desses parâmetros hemodinâmicos na associação causal entre C_{rs} e LRA grave - ver tabela 2.

6.3 Análises da Validação e Sensibilidade da DAG

Como as descobertas se baseiam nas suposições do DAG foram realizadas análises adicionais. Procuramos replicar a associação causal recentemente demonstrada entre ΔP e mortalidade usando nosso DAG sugerido. Embora ΔP não tenha tido associação causal com LRA grave, nenhuma outra variável relacionada à respiração, exceto ΔP , foi associada independentemente à mortalidade em 28 dias, confirmando dados e precisão de um estudo anterior de Amato et al. (AMATO; MAUREEN; MEADLE, 2015), como mostra a figura 5. Além disso, como ΔP está altamente associada à mortalidade e matematicamente ligada à C_{rs} , consideramos uma via alternativa: após o ajuste para outras variáveis clínicas e V_t , testamos os efeitos de ΔP sobre LRA grave com C_{rs} como potencial mediador. Não houve efeito direto significativo de ΔP sobre LRA grave e quase todos os efeitos de ΔP foram mediados por baixos C_{rs} , como mostrado na figura 5.



	OR	95%CI
Efeito Direto (a)	1.03	0.97-1.07
Efeito Indireto (b*c)	1.06	1.03-1.08

Figura 5: Via alternativa em que ΔP é considerada exposição e a C_{rs} mediador. O efeito total da ΔP foi ajustado para todas as variáveis clínicas não ventilatórias e pelo V_t .

Além disso, realizamos duas análises de sensibilidade adicionais para determinar se C_{rs} e PEEP mantinham sua associação causal significativa com os resultados. Na primeira análise, como o V_t alto pode hiperdistender os pulmões e interferir na C_{rs} , foram utilizados apenas dados com um $V_t < 8$ ml / kg de peso corporal predito. Na segunda análise, a TRS foi considerada como um resultado alternativo. No entanto, não foi possível detectar uma mediação significativa da PEEP na associação causal entre C_{rs} e a necessidade de TRS, e todos os outros resultados foram muito semelhantes, como mostrado nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Efeitos da C_{rs} na ocorrência de LRA grave e possíveis mediadores de acordo com o DAG incluindo apenas medidas de $V_t < 8$ ml/kg de peso predito.

Variável de exposição	Efeito total	Mediador	Efeito indireto
C_{rs}	0.90 (0.83-0.96)	PEEP	0.998(0.996-0.999)
		ΔP	0.997(0.985-1.007)
		V_t	1.000(0.998-1.000)
		PaO ₂	0.997(0.994-1.001)
		PaCO ₂	0.999 (0.999-1.001)
		Todos os mediadores	0.996(0.980-1.009)

C_{rs} : complacência do sistema respiratório; ΔP : pressão de distensão; V_t : volume corrente por peso corporal previsto; P_{plat} : pressão de platô; PEEP: pressão positiva Expiratória Final; PVC: pressão venosa central; PAP: pressão arterial pulmonar.

Tabela 4: Variáveis utilizadas no ajuste do efeito total e direto e possíveis mediadores para cada variável de exposição considerada, de acordo com o gráfico acíclico direcionado considerando necessidade de TRS como desfecho.

Variável de exposição	Efeito total	Mediador	Efeito indireto
C _{rs}	0.87(0.80-0.94)	PEEP	0.989(0.97-0.99)
		ΔP	0.999(0.990-1.009)
		V _t	0.998(0.997-1.001)
		PaO ₂	0.997(0.996-1.001)
		PaCO ₂	0.998 (0.997-1.001)
		Todos os mediadores	0.998(0.987-1.009)
PEEP	1.05 (1.01-1.10)	P _{Plat}	1.014(0.976-1.051)
ΔP*	1.02(0.97-1.08)	-	-
V _t	1.06(0.96-1.17)	-	-
PaO ₂	0.88 (0.80-0.98)	-	-
PaCO ₂	1.01 (0.94-1.08)	-	-
P _{Plat} *	1.03 (0.98-1.09)	-	-

TRS: terapia renal substitutiva; C_{rs}: complacência do sistema respiratório; ΔP: pressão motriz; V_t: volume corrente por peso corporal previsto; P_{Plat}: pressão de platô; PEEP: pressão positiva Expiratória Final; PVC: pressão venosa central; PAP: pressão arterial pulmonar.

6.4 Abordagem Tradicional

Finalmente, realizamos vários modelos de regressão logística que não seguiam as premissas do DAG. Diferentes modelos foram construídos para avaliar se qualquer outra variável matematicamente vinculada à C_{rs} conferia informações preditivas adicionais, embora houvesse atenuação *odds ratio* para C_{rs} quando ΔP era adicionada, as únicas variáveis relacionadas à mecânica ventilatória associadas à ocorrência LRA grave permaneceram PEEP e C_{rs}, conforme mostrado no quadro 3.

Quadro 3: Regressão logística multivariada para predição de LRA grave.	
Modelo 1	
Variável	OR (95%CI)
Idade	1.00 (0.98-1.01)
Sexo	0.79(0.58-1.06)
TGF Basal	1.20(1.02-1.46)
Índice de comorbidades de Elixhauser	1.03(1.01-1.04)
SAPS	1.05(1.03-1.08)
Sepse	1.73(1.51-1.96)
Uso de drogas Vasoativas	2.14(1.54-2.94)
Uso de drogas nefrotóxicas	1.45(1.08-1.96)
Balanço Hídrico	1.02(1.01-1.03)
PaO ₂	0.92(0.85-1.00)
PaCO ₂	1.00(0.95-1.06)
Crs	0.91(0.86-0.96)
PEEP	1.05(1.01-1.10)
Modelo 2	
C_{rs}	0.91(0.84-0.97)
V _t	1.03(0.95-1.12)
Modelo 3	
C_{rs}	0.91(0.85-0.97)
ΔP	1.02(0.97-1.03)
Modelo 4	
PEEP	1.06(1.02-1.10)
ΔP	1.04(1.00-1.09)
TRS: terapia renal substitutiva; C _{rs} : complacência do sistema respiratório; ΔP: pressão motriz; V _t : volume corrente por peso corporal previsto; P _{Plat} : pressão de platô; PEEP: pressão positiva Expiratória Final; PVC: pressão venosa central; PAP: pressão arterial pulmonar.	

7. Discussão

No presente estudo, avaliamos variáveis relacionadas à ventilação em pacientes com SDRA e sua associação causal com LRA grave. Para realizar essa análise, primeiro, criamos um DAG com o pressuposto de que todas as outras variáveis respiratórias sofrem interferência da gravidade da doença pulmonar, representada aqui por C_{rs} . Sob essas premissas, pudemos identificar que C_{rs} e PEEP tinham uma associação causal com LRA grave. Além disso, a associação causal entre C_{rs} e LRA grave não foi mediada por nenhuma variável mecânica ou gasométrica, exceto pela PEEP em pequeno grau.

Vieses de superajuste ou ajuste desnecessário chamou recentemente a atenção da comunidade de pesquisadores, principalmente em estudos observacionais (SCHISTERMAN; COLE; PLATF, 2009). Como existem muitas inter-relações entre variáveis respiratórias, incluir todas as variáveis no mesmo modelo não é apropriado. Para superar esse problema, escolhemos uma abordagem de inferência causal. Para fazer isso, o primeiro e provavelmente o mais importante passo é construir um diagrama acíclico direcionado. Conforme relatado por diretrizes recentes (STAPLIN et al., 2016), há alguma dificuldade em decidir qual sequência causal de eventos existe ou não. Tentamos seguir uma sequência temporal e abrangente. Primeiro, a LRA grave é um evento posterior, por isso foi considerado uma consequência de qualquer possível associação causal. Segundo, porque estudamos as primeiras 48 h de VM, supomos que as características pulmonares (C_{rs}) influenciariam os parâmetros de ventilação mecânica e os gases sanguíneos. Finalmente, o índice de oxigenação, embora seja um marcador reconhecido de gravidade da SDRA, não foi incluído como fator de confusão em nenhuma análise causal. Isso ocorre porque o índice de oxigenação é (1) uma consequência dos parâmetros da doença pulmonar / ventilador mecânico e (2) a PaO_2 mediará qualquer possível associação causal com LRA grave, como mostra a figura 1. Usando essa abordagem, fica claro que, por exemplo, PEEP é um componente de P_{Plat} . Assim, P_{Plat} deve ser tratado como um mediador, e não como variável confundidora, da associação entre PEEP e LRA grave.

A primeira descoberta principal do presente trabalho é que C_{rs} teve uma associação causal com LRA grave e que essa associação causal não é mediada por nenhum parâmetro mecânico ou gasométrico. Esse achado reforça a teoria de

interferência entre órgãos, onde um agravamento da função pulmonar pode levar ao agravamento da LRA. Nosso estudo sugere uma associação causal entre C_{rs} e LRA grave, mas não podemos excluir uma via bidirecional entre lesões renais e pulmonares. Por exemplo, é possível que a LRA grave implique no agravamento da C_{rs} e, subsequentemente, em um ciclo vicioso. Do ponto de vista prático, nossa descoberta sugere que as intervenções destinadas a reduzir a ocorrência de LRA em pacientes com SDRA devem se concentrar principalmente em evitar agravamento da lesão pulmonar. Exceto no que se refere à PEEP, conforme discutido abaixo, outras alterações isoladas dos parâmetros do ventilador mecânico, incluindo a ΔP , provavelmente serão ineficientes na redução da incidência de LRA nessa população. Em outras palavras, uma abordagem de VM para melhorar o desfecho renal em pacientes com SDRA terá uma grande chance de ser eficaz se melhorar primeiro a C_{rs} .

O outro achado importante foi a associação causal entre PEEP e LRA grave. Embora seja uma associação altamente plausível (a pressão intratorácica alta pode levar a alterações hemodinâmicas significativas e PEEP é a pressão aplicada durante a maior parte do ciclo respiratório) (KOYNER; MURRAY, 2008), não foi possível demonstrar nenhuma mediação significativa dos parâmetros hemodinâmicos entre PEEP elevada e a LRA grave. Em uma meta-análise realizada por Van Den Akker et al. (VAN DEN AKKER; EGAL; GROENEVELD, 2013) não foi encontrada associação entre PEEP ou V_t e LRA. No entanto, como afirmado acima no estudo citado, a definição de LRA não foi padronizada e faltam informações precisas sobre o estado da função renal dos pacientes antes do início da VM em alguns desses estudos. Em outro estudo, Lombardi et al. (LOMBARDI et al., 2017) encontraram associação entre PEEP e LRA na análise univariada. No entanto, após o ajuste para mais de 20 outras variáveis, incluindo a pressão de pico, que é em parte determinada pela PEEP, nenhuma associação significativa permaneceu. Nesse caso, como afirmado acima, a pressão de pico seria um possível mediador do efeito da PEEP e não um verdadeiro fator de confusão, e nós o interpretamos como um viés de superajuste.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, é difícil estabelecer causalidade em estudos observacionais e, neste artigo, optamos por explorar associações causais. Segundo, nosso DAG tem algumas suposições com validade limitada, mas acreditamos

que nosso objetivo principal (evitar viés de superajuste) foi alcançado, revelando associações causais importantes que devem ser consideradas em estudos futuros. Além disso, realizamos várias análises adicionais que apoiam nossa principal descoberta. Terceiro, nosso estudo é retrospectivo e a coleta de dados foi realizada entre 2001 e 2012. Portanto, as práticas foram realizadas a critério do médico, o que implica a falta de padronização em alguns assuntos controversos ou em mudança - por exemplo, V_t alvo, indicações de TRS e outros. Além disso, como não tínhamos dados sobre o tempo inspiratório, não pudemos avaliar a pressão média das vias aéreas como outra exposição. Por fim, selecionamos pacientes no modo de controlado a volume, limitando nossos achados nos modos controlados a pressão e nos modos assistidos.

8. Conclusões

Usando um modelo que confirma que ΔP tem uma associação causal com mortalidade em pacientes com SDRA, nossos resultados mostram que C_{rs} e PEEP são as únicas variáveis relacionadas à respiração com uma associação causal direta com LRA grave.

As variáveis C_{rs} e PEEP também estiveram associadas com maior necessidade de TRS. Nas análises de mediação apenas a PEEP esteve presente como mediador parcial da C_{rs} , sendo que este efeito era discreto. Não foi verificado efeito mediador dos parâmetros hemodinâmicos PVC e pressão arterial pulmonar no efeito da PEEP.

Ao se avaliar mortalidade aos 28 dias como desfecho, foi encontrada associação da ΔP com o desfecho analisado, embora esta não tenha apresentado associação causal com a ocorrência de LRA.

Como a LRA grave está principalmente relacionada à gravidade da lesão pulmonar, este estudo sugere que abordagens que reduzam V_t e / ou ΔP na SDRA podem ter um efeito limitado na proteção renal.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACUTE, T.; DISTRESS, R.; NETWORK, S. **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.***The New England journal of medicine.* [s.l: s.n.].

AMATO, M. B. P.; MAUREEN, D.; MEADLE, O. Driving pressure and survival in the ARDS. **The New England Journal of Medicine** , v. 372, p. 9, 2015.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303–1310, 2001.

BELLOMO, R. et al. **Acute kidney injury in sepsis Intensive Care Medicine**, 2017.

BROWER, R. G. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, 2000.

DARMON, M. et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 6, p. 1031–1038, 2009.

DARMON, M. et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 9, n. 8, p. 1347–53, 2014a.

DARMON, M. et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 8, p. 1347–1353, 2014b.

DARMON, M.; LEGRAND, M.; TERZI, N. Understanding the kidney during acute respiratory failure. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1144–1147, 2017a.

DARMON, M.; LEGRAND, M.; TERZI, N. Understanding the kidney during acute respiratory failure. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1144–1147, 2017b.

ELIXHAUSER, A. et al. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. **Medical Care**, v. 36, n. 1, p. 8–27, 1998.

FORCE, T. A. D. T.; THE ARDS DEFINITION TASK FORCE*. Acute Respiratory Distress Syndrome_{title>The Berlin Definition}<alt-title>The Berlin Definition of ARDS</alt-title>. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, p. 1, 2012.

HAN, S.; MALLAMPALLI, R. K. The Acute Respiratory Distress Syndrome: From Mechanism to Translation. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 3, p. 855–860, 2015.

HOSTE, E. A. J. et al. **Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury***Nature Reviews Nephrology*, 2018.

IMAI, Y. et al. Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. **JAMA**, v. 289, n. 16, p. 2104–2112, abr. 2003.

J., V. et al. Management of patients at risk of acute kidney injury. **The Lancet**, v. 389, n. 10084, p. 2139–2151, 2017.

JACOB, L. P. et al. Renal hemodynamic and functional effect of PEEP ventilation in human renal transplantations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, n. 1, p. 103–107, 1995.

JOHNSON, A. E. W. et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. **Scientific Data**, v. 3, n. 1, p. 160035, dez. 2016.

KEVIN RANGE, AND D. M. Y. A. M. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. **Nephron - Clinical Practice**, v. 120, n. 4, p. 179–184, 2012.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney international supplements**, v. 2, n. 1, p. 1–138, 2012.

KOYNER, J. L.; MURRAY, P. T. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 2, p. 562–570, 2008.

KOYNER, J. L.; MURRAY, P. T. Mechanical ventilation and the kidney. **Blood Purification**, v. 29, n. 1, p. 52–68, 2010.

KUIPER, J. W. et al. Bench-to-bedside review: Ventilation-induced renal injury through systemic mediator release - just theory or a causal relationship? **Critical Care**, v. 15, n. 4, p. 228, 2011.

LI, X. et al. Organ crosstalk: the role of the kidney. **Current Opinion in Critical Care**, v. 15, n. 6, 2009.

LOMBARDI, R. et al. Acute kidney injury in mechanically ventilated patients: The risk factor profile depends on the timing of aki onset. **Shock**, v. 48, n. 4, p. 411–417, 2017.

MURDAUGH, H. V.; SIEKER, H. O.; MANFREDI, F. Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. **The Journal of clinical investigation**, v. 38, n. 5, p. 834–842, 1959.

RANIERI, V. M. et al. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. **JAMA**, v. 284, n. 1, p. 43–4, 2000.

SAMONI, S. et al. Cardio-Pulmonary-Renal interactions. **Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia**, v. 34, n. 22, p. 162–177, 2017.

SCHISTERMAN, E. F.; COLE, S. R.; PLATF, R. W. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. **Epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 488–495, 2009.

SCHMIDT, M. F. S. et al. Driving Pressure and Hospital Mortality in Patients Without ARDS: A Cohort Study. **Chest**, v. 153, n. 1, p. 46–54, 2018.

SEELEY, E. J. **Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS** *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2013.

SLUTSKY, A. S.; TREMBLAY, L. N. Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, n. 6 PART I, p. 1721–1725, 1998.

SOLYMOSI, E. A. et al. Chloride transport-driven alveolar fluid secretion is a major contributor to cardiogenic lung edema. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 25, p. E2308 LP-E2316, 18 jun. 2013.

STAPLIN, N. et al. Use of Causal Diagrams to Inform the Design and Interpretation of Observational Studies: An Example from the Study of Heart and Renal Protection

- (SHARP). **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, p. 1–7, 2016.
- STEEN, J. et al. **medflex** : An R Package for Flexible Mediation Analysis using Natural Effect Models. **Journal of Statistical Software**, v. 76, n. 11, 2017.
- SUTTORP, M. M. et al. **Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs****Nephrology Dialysis Transplantation**, 2015.
- TEXTOR, J. et al. Robust causal inference using directed acyclic graphs: The R package “dagitty”. **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 6, p. 1887–1894, 2016.
- VAN DEN AKKER, J. P. C.; EGAL, M.; GROENEVELD, J. A. B. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 17, n. 3, 2013.
- VIEIRA, J. M. et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 1, p. 184–191, 2007.
- ZHAO, H. et al. Necroptosis and parthanatos are involved in remote lung injury after receiving ischemic renal allografts in rats. **Kidney International**, v. 87, n. 4, p. 738–748, 2015.
- ZILLIG, B.; SCHULER, G.; TRUNIGER, B. Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. **Kidney International**, v. 14, n. 1, p. 58–67, 1978.