



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Mortalidade nos Pacientes que Desenvolveram Injúria Renal
Aguda por Sepses**

Gama-DF

2022

BIANKA MOTA BARROS E LORENNNA CRISTINA LEITE LIRA

**Mortalidade nos Pacientes que Desenvolveram Injúria Renal
Aguda por Seps**

Artigo apresentado como requisito para
conclusão do curso de Bacharelado em
Medicina pelo Centro Universitário do Planalto
Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. MSc. Denis Carvalho Parry

Gama-DF

2022

BIANKA MOTA BARROS E LORENNNA CRISTINA LEITE LIRA

Mortalidade nos Pacientes que Desenvolveram Injúria Renal Aguda por Sepses

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 27 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. MSc. Denis Carvalho Parry
Orientador

Prof. MSc. Alessandro R. Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Marco Antonio Alves Cunha

Examinador

Mortalidade nos Pacientes que Desenvolveram Injúria Renal Aguda por Sepsis

Bianka Mota Barros¹
Lorena Cristina Leite Lira²

Resumo:

A insuficiência renal aguda associada à sepsis (IRAS), também conhecida como IRA séptica, é uma complicação habitual no paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A IRAS é caracterizada pontualmente como aumento da creatinina sérica e/ou diminuição do débito urinário, segundo o *Kidney Disease: Improve Global Outcomes* (KDIGO), com existência concomitante de sepsis definida pela presença dos critérios do consenso de Sepsis-3. O objetivo deste trabalho foi analisar a taxa de mortalidade dos pacientes com IRAS. O presente trabalho foi confeccionado através de pesquisa de literatura nas seguintes bases de dados PubMed, MedLine, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os filtros utilizados foram estudos datados dos últimos 5 anos, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, classificados como ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e metanálises. De 81 artigos, foram incluídos 25 estudos nesta revisão. Foi analisada a taxa de mortalidade em pacientes com IRAS quando comparados a pacientes com IRA não séptica e foram avaliados possíveis fatores de piora da sobrevida em pacientes com IRAS. Desses fatores foram identificados o não acompanhamento por um nefrologista, necessidade de terapia renal substitutiva, utilização de ventilação mecânica, taxa de recuperação renal e recaída, tempo de permanência na UTI, estágio III nos critérios KDIGO. Todos os fatores estudados repercutiram em maior taxa de mortalidade e diminuição da sobrevida nos pacientes com IRAS de forma superior a pacientes com IRA não séptica. Sendo assim, a sepsis aumenta de forma importante o índice de mortalidade em pacientes com IRA e potencializa negativamente as condições clínicas.

Palavras-chave: injúria renal aguda; mortalidade; sepsis.

Abstract:

Acute renal failure associated with sepsis (AKIS), also known as septic AKI, is a common complication in patients in the Intensive Care Unit (ICU). AKIS is characterized occasionally as an increase in serum creatinine and/or a decrease in urinary output, according to the *Kidney Disease: Improve Global Outcomes* (KDIGO), with concomitant sepsis defined by the presence of the Sepsis-3 consensus criteria. The objective of this study was to analyze the mortality rate of patients with AKIS. The present work was carried out through a literature search in the following databases PubMed, MedLine, Scielo and Virtual Health Library (BVS). The filters used were studies dating from the last 5 years, in English, Spanish and Portuguese,

¹Bianka Mota Barros do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: bmota1408@gmail.com

²Lorena Cristina Leite Lira do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: lorena.llira@gmail.com.

classified as randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. Of 81 articles, 25 studies were included in this review. The mortality rate in patients with AKIS was analyzed when compared to patients with non-septic AKI, and possible factors that worsen survival in patients with AKIS were evaluated. Of these factors, follow-up by a nephrologist, need for renal replacement therapy, use of mechanical ventilation, rate of renal recovery and relapse, length of stay in the ICU, stage III in the KDIGO criteria were identified. All the factors studied resulted in a higher mortality rate and decreased survival in patients with IRAS more than in patients with non-septic AKI. Therefore, sepsis significantly increases the mortality rate in patients with AKI and negatively potentiates clinical conditions.

Keywords: acute kidney injury; mortality; sepsis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Temática

A insuficiência renal aguda associada à sepse (IRAS), também conhecida como IRA séptica, é uma complicação habitual no paciente crítico e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade (PEERAPORNRATANA et al., 2019). A IRA e a sepse estão interligadas, sendo a sepse um fator contribuinte importante daquela e a IRA de qualquer origem está associada a um maior risco de sepse. Essa relação é tão intrínseca que a sepse é responsável por mais de 50% dos casos de IRA com mortalidade de até 40% dos casos (MA et al., 2019).

Embora a IRAS seja conhecida e bem elucidada há muito tempo, ainda há dificuldade na identificação exata do seu início em um quadro de sepse em evolução, sendo de quase impossível constatação, principalmente pelo fato de serem duas doenças de diagnósticos essencialmente clínicos, o que leva à dificuldade de intervenção em tempo oportuno a fim de evitar piora do quadro (PEERAPORNRATANA et al., 2019)

A patogênese da IRAS é complexa e única, podendo ter alterações de natureza funcional e não estrutural, com anormalidades microvasculares, mas não histopatológicas (MA et al., 2019), por ter uma fisiopatologia não tão bem esclarecida, o diagnóstico fica ainda mais difícil com progressivo aumento da mortalidade e da morbidade dos pacientes. Atualmente novas evidências surgem e com elas novas hipóteses fisiopatológicas como, os principais mecanismos que podem ter um papel fundamental no desenvolvimento de IRA por sepse são: disfunção microvascular, inflamação e reprogramação metabólica; mas essas informações ainda não estão completamente elucidadas (PEERAPORNRATANA et al., 2019).

As duas etiologias mais frequentes de IRA na UTI são sepse e hipovolemia, principalmente por hipotensão ou choque e não raramente as duas estão associadas (MONTOMOLI; DONATI; INCE, 2019). Ademais, grande parte das drogas utilizadas para o tratamento da sepse são nefrotóxicas e expõem os rins a lesões graves (PEERAPORNRATANA et al., 2019).

A sepse pode evoluir para choque séptico rapidamente e o desenvolvimento de IRA durante o choque séptico aumenta a mortalidade e prolonga a permanência hospitalar piorando o prognóstico do paciente (YUE et al., 2022). No entanto, as informações sobre esta entidade ainda são limitadas, algumas pesquisas recentes mostram-se promissoras, mas os mecanismos

são complexos e permanecem pouco compreendidos, os pesquisadores têm lutado por diagnósticos mais rápidos e precisos desta ocorrência clínica (SKUBE et al., 2018).

Por fim, os médicos precisam entender claramente o curso clínico desta síndrome complexa para melhorar o atendimento do paciente tanto a curto quanto a longo prazo, faltam então intervenções específicas para prevenção e tratamento da IRAS (PEERAPORNATANA et al., 2019). Mediante o exposto, este estudo se faz pertinente de modo a sintetizar as melhores informações existentes e potencializar não só o tratamento médico desses pacientes como também seus mecanismos e diagnósticos.

1.2 Objetivos

Analisar a taxa de mortalidade dos pacientes com injúria renal aguda de etiologia séptica, bem como pontuar os fatores que agravam ou melhoram o prognóstico dos pacientes acometidos, e sinalizar seus preditores conhecidos.

1.3 Justificativa

A escolha desse tema foi baseada na experiência que tivemos durante uma simulação realística na qual foi apresentado um caso de uma paciente que estava na UTI com um quadro grave de sepse e que posteriormente, evoluiu com IRA. Devido às complicações do caso a paciente fictícia veio a óbito. Esse fato nos despertou uma dúvida sobre o que havia levado à morte a paciente, se teria sido a IRA ou a sepse e quais seriam as correlações com o prognóstico dos pacientes acometidos pelo quadro em questão. Quando pesquisado em livro-texto, não foi referida essa associação e bem como não foi explicitado o prognóstico quando esses fatores estavam associados. Mediante esse contexto, optamos por procurar na literatura médica sobre o assunto e foi constatado que era um assunto pouco abordado e pouco referenciado.

1.4 Composição do trabalho

O trabalho será composto pela introdução, revisão da literatura, procedimento metodológico, apresentação e análise dos dados e por fim as considerações finais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para melhor compreensão da determinação da pesquisa, conceitua-se as concepções

essenciais para o entendimento da questão fundamental do trabalho. Para tal, demonstra-se , noções de sepse, injúria renal aguda e injúria renal aguda associada à sepse.

2.1 Sepse

A sepse pode ser definida como a resposta sistêmica desregulada do corpo à infecção, variando de disfunção orgânica a choque séptico e falência de múltiplos órgãos, dentre eles os rins, decorrente de injúria renal aguda (IRA) (SKUBE et al., 2018). A infecção se destaca por ser a principal causa de morte em pacientes que se encontram em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por todo o globo. Para mais, o envelhecimento populacional somado ao aumento da incidência de infecções por bactérias multirresistentes ao redor do mundo implicam em um crescimento anual de casos de sepse. (MA et al., 2019).

Para definir sepse, o Terceiro Consenso Internacional para Sepse e Choque séptico publicou o conceito Sepse-3, que utiliza a pontuação do SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment* (Avaliação de Falência de Órgão Sequencial) (LAMB DEN et al., 2019). Os critérios incluídos nessa pontuação são: pressão parcial de oxigênio arterial, fração inspirada de oxigênio, contagem de plaquetas, Escala de Coma de Glasgow, concentração sérica de bilirrubina, pressão arterial e função renal. (SKUBE et al., 2018).

Ademais, a patologia em questão é extremamente dispendiosa para o serviço de saúde e, procede em disfunção múltipla de órgãos ou mesmo choque séptico. Portanto, a sepse tornou-se a principal causa do crescimento da morbimortalidade em UTI. Esse crescimento se caracterizou por, nas últimas décadas, uma variação de 25% a 80% (WANG et al., 2017).

2.2 Injúria renal aguda

O número de patologias graves que requerem tratamento intensivo tem aumentado constantemente, seja pelo avanço tecnológico, seja pelo aumento da expectativa de vida. Nesse âmbito, a injúria renal aguda é uma das falências orgânicas que mais acometem pacientes críticos afetando cerca de 40% desses (HUANG et al., 2020).

A IRA, de forma geral, é definida como uma redução súbita da função renal, aumento de creatinina sérica e/ou diminuição do débito urinário sendo um quadro clínico frequente em pacientes na UTI (PINHEIRO et al., 2019). Para melhor categorização da doença, foram definidos alguns critérios diagnósticos, o mais relevante na atualidade é o critério *Kidney*

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012 que estabelece IRA como aumento de creatinina $> 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de creatinina $>1,5$ vezes o valor basal conhecido ou presumido anterior a 7 dias ou débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas (KELLUM et al., 2012, p. 8). Além disso, o KDIGO conta com o estadiamento da doença que aponta ainda uma predição da mortalidade.

A síndrome da lesão renal aguda ainda pode ser classificada quanto à etiologia em pré-renal, renal (ou intrínseca) e pós-renal (ou obstrutiva). Diante disso, a sepse, então, é caracterizada como uma etiologia da IRA intrínseca causando lesão direta na estrutura renal (SKUBE et al., 2018), como evolução ou não a fatores pré-renais como hipotensão ou choque.

2.3 Injúria renal aguda associada à sepse

A lesão renal aguda se apresenta com taxa de incidência em torno de 5 a 6% entre os pacientes internados na UTI, dentre esses pacientes a sepse é tida como a etiologia mais comum, sendo considerada assim uma complicação corriqueira em pacientes críticos devido aos altos níveis de transmissão de infecção hospitalar (PINHEIRO et al., 2019).

A IRAS é caracterizada pontualmente como aumento da creatinina sérica e/ou diminuição do débito urinário, segundo o KDIGO, com existência concomitante de sepse definida pela presença dos critérios do consenso de Sepse-3. Assim, trata-se de uma disfunção de patogênese complexa.

A saber, quanto à fisiopatologia, há estudos os quais afirmam que, primeiramente, evidencia-se uma alteração de natureza funcional, com ausência nas primeiras 48 horas, de repercussões histopatológicas. Porém, nesse prazo já se encontram as anormalidades microvasculares e há início de irritação tubular. Nesse cenário, devido a redistribuição da perfusão renal, a medula entra em hipóxia, contribuindo para a instalação da IRAS (MA et al, 2019).

No entanto, não é simples diagnosticar prematuramente nem a IRA, nem a sepse por falta de critérios diagnósticos de desenvolvimento de doença precoce, considerando que os critérios supracitados são observados quando já se têm um quadro avançado da doença, o que dificulta intervenções rápidas e adequadas para a prevenção da doença renal (PEERAPORNATANA et al., 2019).

Dessa forma, a IRAS é um quadro recorrente em pacientes hospitalizados e graves, que

atinge em média 50% desses, sendo fator de importante impacto no desenvolvimento de doenças crônicas e que incide em altas taxas de mortalidade (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

2 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

No trabalho científico, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, de forma a sintetizar o conhecimento embasado em evidências científicas e incorporá-lo a uma aplicabilidade prática. Essa revisão utilizará então passos definidos a priori para a elaboração da revisão integrativa: (1) Elaboração da pergunta norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura; (3) coleta de dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos dados; (6) apresentação da revisão integrativa (TORONTO; REMINGTON, 2020). A seguir serão descritas as fases que se aplicam dentro da metodologia científica deste trabalho.

3.1 Elaboração da pergunta

Segundo Toronto e Remington (2020, p.4), esse processo se inicia com a identificação clara de um problema a partir de uma lacuna na literatura. A Prática Baseada em Evidências propõe que os problemas clínicos sejam organizados de acordo com a estratégia PICO que representa um acrônimo para paciente, intervenção, comparação e *outcomes* (desfecho) (SANTOS, C. et al., 2007). Esses elementos são fundamentais para a questão da pesquisa e para a construção da pergunta, com vistas a realização da busca bibliográfica das evidências (SANTOS, C. et al., 2007). A pergunta desse trabalho de acordo com o acrônimo PICO é: Pessoas com IRA e sepse concomitantes na UTI tem menor taxa de sobrevida do que pacientes com sepse sem IRA na UTI?

3.2 Busca ou amostragem na literatura

O presente trabalho foi confeccionado através de pesquisa de literatura nas seguintes bases de dados PubMed, MedLine, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), no período de 1º de Fevereiro de 2022 a 16 de Agosto de 2022. Além das pesquisas de banco de dados, também realizamos pesquisas de ‘artigos relacionados’ no PubMed para todos os estudos incluídos na revisão e também revisamos as listas de referência de todos os estudos incluídos.

Ademais, a pesquisa foi realizada por meio de descritores em saúde (DeCS e MeSH) para a formação das palavras-chave e utilização dos operadores booleanos, de modo a ter uma maior acurácia na pesquisa. Os seguintes termos de pesquisa foram usados: (séptico OR sepse

OR sepse grave OR septicemia OR choque séptico OR associado à sepse) AND (injúria renal aguda OR lesão renal aguda OR insuficiência renal aguda OR IRA) e seus respectivos na língua inglesa. Não incluímos literatura cinzenta (literatura que não foi publicada) ou resumos de conferências.

Os filtros utilizados nos estudos foram somente ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e metanálises. Em relação ao tempo, os estudos pesquisados foram datados dos últimos 5 anos, tendo assim os dados mais recentes da literatura. Em relação à língua, foram utilizadas as línguas inglesa, espanhola e portuguesa para assegurar maior abrangência do estudo.

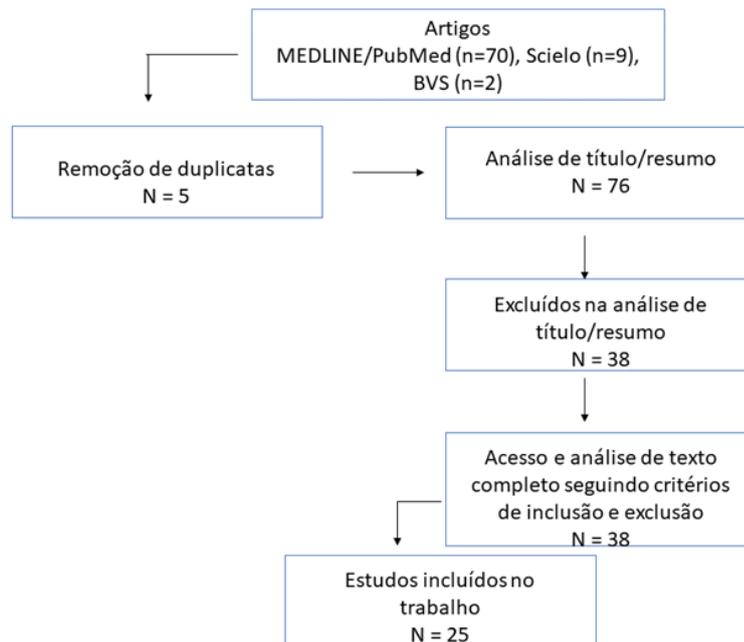
Na avaliação e leitura dos artigos utilizados nesta revisão foram avaliados os itens definidos no PRISMA P (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols*) como recomenda MOHER et al. (2009) para a escolha de artigos bem formulados e também para a confecção desta revisão integrativa.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Dois revisores (B.B e L.L) participaram de todo o processo de recuperação da literatura. A primeira seleção foi realizada com base no título e resumo para que aqueles que eram duplicatas ou eram irrelevantes para o tema do estudo fossem descartados. Os textos completos de todos os artigos potencialmente relevantes foram recuperados e avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão da revisão.

Incluímos estudos quantitativos, qualitativos e de métodos mistos realizados em pacientes que estavam na UTI e possuíam IRA e sepse concomitantes. Os critérios inclusivos foram trabalhos com pacientes: (1) na primeira admissão na UTI (2) com diagnóstico de choque séptico na admissão, (3) entre 18 e 89 anos. Os critérios de exclusão foram trabalhos nos quais: (1) O tempo de permanência dos pacientes na UTI foi inferior a 48h, (2) pacientes receberam terapia de substituição renal previamente, (3) pacientes vieram a óbito dentro de 48h após admissão em UTI, (4) a amostra tenha sido realizada em gestantes, (5) referem-se ao pós-operatório de transplante renal, (6) a pesquisa fora realizada em amostragem não humana;

Dentro desses parâmetros foi selecionado um total de 24 artigos após leitura de texto completo por dois autores (B.B, L.L). Na figura 1 apresenta-se um fluxograma com os principais pontos na seleção dos artigos avaliados para a confecção desta revisão.

Figura 1 - Fluxograma de seleção

Fonte: Dos autores, 2022.

3.4 Avaliação das limitações metodológicas e qualidade dos estudos

A avaliação tem sido descrita como uma análise sistemática da literatura de modo a avaliar sua confiabilidade, qualidade e relevância de acordo com o contexto estudado (TORONTO; REMINGTON, 2020, p. 46). Todas as evidências foram avaliadas quanto a qualidade antes da inclusão nesta revisão.

Na avaliação quanto à qualidade e relevância foi avaliado o método de estudo, sendo organizados segundo a pirâmide de nível de evidência da medicina baseada em evidências descrita no MONTAGNA, E. et al (2020, p.2), na qual se divide em 5 níveis sendo: I Metanálises, II Revisões Sistemáticas, III Ensaios Clínicos Randomizados, IV Estudos de Coorte e Caso-Controlle e V Estudos Transversais e Relatos de Caso. Essa relação está apresentada nos quadros 2, 3, 4 e 5. A distribuição dos quadros foi considerada de acordo com as 4 questões norteadoras da presente revisão: 1. Qual a fisiopatologia da IRAS?; 2. O que a literatura indica sobre a mortalidade e os fatores associados a IRAS?; 3. Quais as considerações acerca dos tratamentos disponíveis para IRAS?; 4. Como avaliar e diagnosticar a IRAS?. Cada questão originou sua respectiva matriz de análise para melhor compreensão.

Para avaliar a confiabilidade dos estudos incluídos nesse trabalho, optamos por avaliar os vieses presentes em cada artigo da literatura, visto que, o viés afeta a confiabilidade e a validade das descobertas (TORONTO; REMINGTON, 2020, p. 17).

O quadro 1 aponta os principais vieses vistos em cada trabalho que cumpria os critérios de inclusão. O viés de seleção inclui viés de amostragem, viés de não-respondentes e o viés de perda de acompanhamento. O viés de informação inclui viés de memória, viés do entrevistador e viés do instrumento. O viés de publicação envolve revisões que utilizaram apenas trabalhos publicados em suas análises.

Após análise dos vieses não foi excluído nenhum artigo previamente selecionado.

Quadro 1 - Vieses presentes nos artigos selecionados

ARTIGO	VIÉS
YUE, S. et al. ABEBE, A. et al. PINHEIRO, K. et al. CHUNG, K. et al. TEJERA, D. et al. COSTA, N. et al. TANG, W. et al. FOLKESTAD, T. et al. WU, G. et al. WANG, Z. et al. CHANG, C. et al. REYNOLDS, P. et al.	Viés de seleção

BROWN, R. et al.	
SKUBE, S. et al. MA, S. et al. JOANNIDIS, M. et al. ZAYED, Y. et al. MOSKOWITZ, A. et al. PEERAPORN RATANA, S. et al. MONTOMOLI, J. et al.	Viés de publicação

CAIRONI, P. et al.	Viés de informação
LIU, J. et al.	
COSTA, N. et al.	
FOLKESTAD, T. et al.	
MESSMER, A. et al.	
CHANG, R. et al.	
YUE, S. et al.	

Fonte: Dos autores, 2022.

3 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A presente pesquisa estrutura a categorização dos dados a partir de uma apresentação objetiva destes, por meio de matrizes e, em sequência, as sínteses de cada uma, e de uma seção de análise das informações demonstradas.

3.1 Apresentação dos dados

Segundo Toronto e Remington (2020, p. 58), para a fase da análise de dados é essencial a criação de uma matriz de revisão, sendo útil para extração dos dados de pesquisas publicadas ou artigos acadêmicos. As matrizes foram construídas utilizando o Microsoft Word, como pontos da matriz foram utilizados autor, ano de publicação, método de pesquisa, amostra, nível de evidência (de acordo com a pirâmide de evidências visualizada na figura 2) e resultados.

Quadro 2 - Matriz de revisão com dados abstraídos e alinhados com a pergunta: Qual é a fisiopatologia da IRAS?

Autor	Ano	Método	Amostra	Evidência	Resultados
Skube, S. et al.	2018	Revisão de literatura		II	Os mecanismos da LRA ⁽¹⁾ associada à sepse são pouco compreendidos
Peerapor nratana, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	São três os principais mecanismos de desenvolvimento da S-AKI ⁽²⁾ : disfunção

					microvascular, inflamação e reprogramação metabólica.
Ma, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	A AKI ⁽³⁾ séptica se relaciona com ausência de alterações histopatológicas, anormalidades microvasculares e estresse tubular. Portanto, admite-se que a hipóxia medular renal seja devido à redistribuição da perfusão renal.

Notas: (1) LRA = lesão renal aguda; (2) S-AKI = injúria renal aguda séptica; (3) AKI = injúria renal aguda.

Fonte: Dos autores, 2022.

Quadro 3 - Matriz de revisão com dados abstraídos e alinhados com a pergunta: O que a literatura indica sobre a mortalidade e os fatores associados à IRAS?

Autor	Ano	Método	Amostra	Evidência	Resultados
Skube, S. et al	2018	Revisão de literatura		II	A mortalidade intra-hospitalar de pacientes com LRA ⁽¹⁾ séptica é maior que 30%, variando de acordo com o estágio AKIN ⁽²⁾ de 35% no estágio 1 a 64% no estágio 3.
Peerapornratana, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	Pacientes com S-AKI ⁽³⁾ sem melhora da condição apresentaram probabilidade de 44% de mortalidade.
Ma, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	Cerca de 50% dos casos de AKI ⁽⁴⁾ são causados por sepse, a mortalidade desses chegam a 40%.
Abebe, A. et al.	2021	Estudo observacional prospectivo	N = 203 (pacientes)	IV	A gravidade e duração da AKI, hipercalemia, e curto tempo de internação hospitalar são preditores de mortalidade.
Liu, J. et al.	2020	Revisão sistemática e metanálise	N = 47 (artigos) N = 55.911 (pacientes)	II	Os fatores de risco usuais para S-AKI foram: choque séptico, hipertensão, diabetes mellitus, infecção

					abdominal, tabagismo, culturas sanguíneas positivas, emprego de vasopressores e ventilação mecânica. Alguns outros citados foram: doença hepática, infecções, uso de diuréticos ou ACEI ⁽⁵⁾ e transplante de órgãos.
Pinheiro, K. et al.	2019	Estudo prospectivo observacional	N = 302 (pacientes)	IV	LRA associada à sepse tem mortalidade de 38%, maior do que LRAs ⁽⁶⁾ , com mortalidade de 16%. Necessidade e duração de VM ⁽⁷⁾ foram maiores na LRAs ⁽⁸⁾ e DRCags ⁽⁹⁾ se comparadas a LRAs e DRCags ⁽¹⁰⁾ .
Tejera, D. et al.	2017	Estudo de coorte e acompanhamento	N = 401 (pacientes)	IV	A mortalidade de pacientes com LRA foi de 41,8% enquanto a de pacientes sem LRA foi de 14%. Os fatores mais consideráveis para LRA foram doença renal crônica, choque e sepse grave.
Costa, N. et al.	2020	Estudo clínico observacional prospectivo	N = 99 (pacientes)	IV	Os níveis de PAD4 ⁽¹¹⁾ não alteraram a progressão de S-AKI, a necessidade de TRS ⁽¹²⁾ ou a mortalidade em pacientes com choque séptico.
Wu, G. et al.	2017	Revisão sistemática e metanálise	N = 18 (estudos) N = 3.941 (pacientes)	II	Os fatores de risco mais frequentes para o desenvolvimento de AKI foram: idade, TBSA ⁽¹³⁾ , TBSA de espessura total, queimadura de chama, lesão por inalação, índice de gravidade abreviada de queimadura na admissão, escore de avaliação de falência de órgãos na admissão, nitrogênio da ureia sanguínea de linha básica e sepse. Ademais, pacientes vítimas de queimadura e

					evolução para AKI possuem maior vocação a ter longa permanência em unidade de terapia intensiva e alta mortalidade.
Wang, Z. et al.	2017	Metanálise	N = 10 (estudos)	I	O DM ⁽¹⁴⁾ aumenta drasticamente a incidência de LRA em pacientes sépticos.
Folkestad, T. et al.	2020	Revisão sistemática e Metanálise	N = 33 (estudos) N = 8200 (pacientes)	II	Cerca de 38% dos pacientes queimados evoluíram com AKI na UTI ⁽¹⁵⁾ , destes, 12% receberam RRT ⁽¹⁶⁾ . A existência de AKI foi relacionada ao aumento da LOS ⁽¹⁷⁾ e da mortalidade.

Notas: (1) LRA = lesão renal aguda; (2) AKIN = Acute Kidney Injury Network; (3) S-AKI = injúria renal aguda séptica; (4) AKI= acute kidney injury; (5) ACEI= angiotensin converting enzyme inhibitors; (6) LRAns = LRA não séptica; (7) VM = ventilação mecânica; (8) LRAs = LRA séptica; (9) DRCags = doença renal crônica agudizada séptica; (10) DRCagns = doença renal crônica agudizada não séptica; (11) PAD 4 = peptidylarginine deiminase 4; (12) TRS = terapia renal substitutiva; (13) TBSA = total burn surface area; (14) DM = diabetes melitus;; (15) UTI = Unidade de Terapia Intensiva; (16) RRT = renal replacement therapy; (17) LOS = length of stay.

Fonte: Dos autores, 2022.

Quadro 4 - Matriz de revisão com dados abstraídos e alinhados com a pergunta:Quais as considerações sobre os tratamentos disponíveis para a IRAS?

Autor	Ano	Método	Amostra	Evidência	Resultados
Skube, S. et al	2018	Revisão de literatura		II	A atribuição da ressuscitação volêmica e da TRS ⁽¹⁾ em pacientes com LRA ⁽²⁾ associada à sepse não está bem compreendida.
Ma, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	Quanto ao choque vasodilatador, o uso de vasopressina, angiotensina II e α_2 Agonistas receptores - adrenérgicos. como terapia adjunta se mostraram viáveis.

Montomoli, J. et al.	2019	Revisão de literatura		II	O saldo positivo de fluídos foi relacionado a um maior risco de desenvolvimento de AKI ⁽³⁾ e, também, um sinal de mau prognóstico para recobrimento da função renal.
Chung, K. et al.	2017	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	N = 28 (pacientes)	III	O HVHF ⁽⁴⁾ se mostrou eficaz tanto na resolução do choque quanto na recuperação da função dos órgãos de pacientes queimados com choque séptico e AKI.
Zayed, Y. et al.	2021	Metanálise	N = 7 (estudos) N = 839 (pacientes)	I	O uso de vitamina C, tiamina e hidrocortisona em pacientes com sepse (com ou sem choque) não apresentou redução da mortalidade, de incidência de AKI, tempo de internação em UTI ⁽⁵⁾ . Porém, houve diminuição da pontuação do SOFA ⁽⁶⁾ no 3º dia após serem randomizados.
Joannidis, M. et al.	2017	Opinião de especialistas		V	Recomenda-se fortemente intervenção com ressuscitação volêmica com cristaloides, uso de norepinefrina visando um MAPP ⁽⁷⁾ de 65-70 mmHg e a não utilização de diuréticos para proteção renal.
Moskowitz, A. et al.	2017	Estudo caso-controle	N = 60 (pacientes)	IV	Os pacientes acometidos por choque sépticos que receberam tiamina mostraram menores níveis de creatinina sérica e menor índice de progressão para RRT ⁽⁸⁾ .
Tang, W. et al.	2020	Revisão sistemática e metanálise	N = 392 (pacientes)	II	A utilização da Fosfatase Alcalina em pacientes com SA-AKI ⁽⁹⁾ mostrou eficácia em proteger o rim, mas com efeito tardio na evolução da doença.

Messmer, A. et al.	2020	Revisão sistemática e metanálise	N = 31 (estudos) N = 31.076 (pacientes)	II	O excesso de fluidos e o saldo positivo cumulativo destes se relacionam com incremento da mortalidade de pacientes graves.
Chang, C. et al.	2021	Metanálise	N = 6 (estudos) N = 816 (pacientes)	I	O uso de hidrocortisona associada à vitamina C e vitamina B1 mostrou o poder de encurtar a durabilidade de vasoativos em pacientes sépticos. Porém, não apresentou redução do escore SOFA, da mortalidade, incidência de AKI e tempo de internação em UTI e em hospital.
Reynolds, P. et al	2020	Revisão de literatura	N = 6 (estudos) N = 706 (pacientes)	II	O excesso de fluidos resulta em deterioração hemodinâmica e de função renal. Mas, a implementação de fluidos em níveis controlados, é segura e concede benefícios no tratamento de LRA e melhora de sobrevida.
Brown, R. et al.	2019	Ensaio clínico randomizado	N = 1.641	III	Em pacientes sépticos, o emprego de cristaloides equilibrados apresentou menor mortalidade hospitalar de 30 dias em comparação ao emprego de soro fisiológico.
Chang, R. et al.	2019	Estudo de coorte prospectivo	N = 680 (pacientes)	IV	O tempo anterior à hemostasia em pacientes com trauma hemorrágico foi relacionado à redução da mortalidade de 30 dias, incidência de AKI, ARDS ⁽¹⁰⁾ , MOF ⁽¹¹⁾ e sepse.

Notas: (1) TRS = terapia de substituição renal; (2) LRA = lesão renal aguda; (3) AKI = acute kidney injury; (4) HVHF = high-volume hemofiltration; (5) UTI = Unidade de Terapia Intensiva; (6) SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; (7) MAP = mean arterial pressure; (8) RRT = renal replacement therapy; (9) SA-AKI = sepsis-associated acute kidney injury; (10) ARDS = acute respiratory distress syndrome; (11) MOF = multiple-organ failure.

Fonte: Dos autores, 2022.

Quadro 5 - Matriz de revisão com dados abstraídos e alinhados com a pergunta de revisão: Como avaliar e diagnosticar a IRAS?

Autor	Ano	Método	Amostra	Evidência	Resultados
Peerapornratana, S. et al.	2019	Revisão de literatura		II	Biomarcadores podem complementar a avaliação clínica, testes funcionais e critérios que visam melhorar a detecção precoce da lesão renal aguda por sepse.
Montomoli, J. et al.	2019	Revisão de literatura		II	Reconhecimento das alterações da microcirculação sublingual pode substituir avaliação das alterações microcirculatórias renais para apontar o risco de desenvolvimento de AKI ⁽¹⁾ .
Yue, S. et al.	2022	Coorte	N = 2415 (pacientes)	IV	Após integrar 11 fatores de risco que independem de AKI em choque séptico, desenvolveu-se um modelo de escore a fim de avaliar a estimativa de risco de AKI em pacientes com choque séptico internados em UTI ⁽²⁾ . Este, apresentou desempenho satisfatório e boa aplicabilidade clínica.
Caironi, P. et al.	2018	Ensaio clínico randomizado	N = 1818 (pacientes)	III	A aferição antecipada e a trajetória da penKid ⁽³⁾ foi eficaz em antever AKI, melhorar a função renal e necessidade de RRT ⁽⁴⁾ em pacientes sépticos ou com choque séptico em fase aguda.

Notas: (1) AKI = acute kidney injury; (2) UTI = Unidade de Terapia Intensiva; (3) penKid = plasma proenkephalin A 119-159 (4) RRT = renal replacement therapy.

Fonte: Dos autores, 2022.

A análise de dados se baseia na distribuição da literatura nas matrizes evidenciadas na apresentação dos dados. Nestas, os artigos foram dispostos de acordo com as 4 questões

norteadoras da presente revisão: 1. Qual a fisiopatologia da IRAS?; 2. O que a literatura indica sobre a mortalidade e os fatores associados à IRAS?; 3. Quais as considerações acerca dos tratamentos disponíveis para IRAS?; 4. Como avaliar e diagnosticar a IRAS?. Essa configuração facilitou o processo de análise de qualidade e dos dados em si concomitantemente.

Com relação à fisiopatologia da IRAS, a literatura em questão concorda, em geral, em seus três principais mecanismos: disfunção microvascular, inflamação e reprogramação metabólica (Peerapornratana, S. et al, 2019). Skube, S. et al (2018) descreve que a lesão isquêmica do rim é secundária às alterações microcirculatórias, que causam desvio e redistribuição sanguínea renal, levando a danos estruturais e redução da pressão de filtração glomerular. Os mecanismos ocorridos na sepse que predis põe e desencadeiam IRA são: inflamação, estresse oxidativo, disfunção microcirculatória, incompatibilidade de fluxo sanguíneo, alterações na bioenergética, adaptações de células tubulares e feedback tubular-glomerular disfuncional (Skube, S. et al, 2018). Dessa forma, a hipóxia ocorrida na medula ocorre devido à redistribuição da perfusão intrarrenal (Ma, S. et al, 2019), decorrente de todos os fatores supracitados.

Sobre a mortalidade a literatura em estudo evidenciou uma variação de 40-80% dos pacientes internados em UTI, seus fatores associados se distribuem em: choque séptico, hipertensão, diabetes mellitus, infecção abdominal, histórico de tabagismo, culturas sanguíneas positivas, uso de vasopressores e ventilação mecânica, abordados por Liu, J. et al. (2020). Pinheiro, K. et al (2019), em seu estudo evidencia que a descontinuidade da atenção com o nefrologista e necessidade de terapia de substituição renal são fatores determinantes para o aumento da mortalidade. Pinheiro, K. et al (2019), Peerapornratana, S. et al (2019) e MA, S. et al, (2018) demonstraram que o tempo de permanência na UTI se fez diretamente proporcional ao acréscimo nas porcentagens de mortalidade. A redução de sobrevida também foi avaliada na análise de Tejera, D. et al (2017) pelo estadiamento da IRA, sendo a III (KDIGO) a de pior prognóstico.

Em referência aos tratamentos disponíveis, a literatura apresenta diversas formas e como elas interferem no curso da doença. Em se tratar de fluidos/reposição volêmica, Skube, et al. explicita que seu papel no manejo ainda não é certo, porém, Montomoli, J et al., Messmer, A. et al., Joannidis, M. et al. e Reynolds, P. et al. apontam que um saldo positivo de fluidos está associado a maiores riscos de mortalidade. Entretanto, Brown, R. et al mostra que o uso de cristaloides em quantidades adequadas pode reduzir esse risco. Em caso de choque vasodilatador, Ma, S. et al (2019) apresenta vasopressina, angiotensina II e α_2 Agonistas receptores-adrenérgicos como terapias adjuntas. Em pacientes queimados, Chung, K. et al.

(2017) demonstrou segurança e boa resposta na hemofiltração de alto volume. A vitamina C, a tiamina e a hidrocortisona foram abordadas em estudos de Zayed, Y. et al. (2021), Moskowitz, A. et al. (2017), Chang, C. et al. (2021) mas não houve consenso sobre seus efeitos na IRAS, tempo de internação ou redução do escore SOFA. Tang, W. et al. (2020) apresentou bons resultados acerca do uso de fosfatase alcalina visando a proteção da função renal, melhorando a mortalidade tardiamente e os índices de biomarcadores precocemente.

A respeito do diagnóstico e maneiras de avaliar a IRAS, Peerapornratana, S. et al. (2019) protagonizou biomarcadores para detecção precoce e para orientar o manejo bem como prever a recuperação. Montomoli, J. et al. (2019) em seu estudo evidenciou alterações da microcirculação sublingual para avaliação de risco para desenvolver IRAS. A plasma-proencefalina, tratada no estudo de Caironi, P. et al. (2018) mostrou boa previsão de IRA e avaliação da necessidade de terapia de substituição renal.

3.2 Análise de dados

Com o intuito de analisar de forma acurada o conflito chave do nosso trabalho que são as questões que influenciam na taxa de mortalidade dos pacientes, abaixo serão apresentados os principais fatores estudados associados à diminuição da sobrevida em pacientes com IRAS ou com IRA não séptica.

3.2.1. Sepses

De maneira geral, a sepse se mostrou como o principal fator de mortalidade associado à IRA, prolongando o tempo de internação, piorando o prognóstico dos pacientes e aumentando a chance de desenvolvimento de IRC. A IRAS teve os piores desfechos no Pinheiro, K. et al (2019) a IRAS teve 38% de mortalidade, enquanto a IRA não séptica atingiu 16%. No estudo realizado por Tejera, D. et al (2017) a incidência de IRAS na UTI atingiu 75% e taxa de mortalidade de 38%. No estudo de revisão de literatura do Skube, S. et al (2018) o índice de mortalidade por IRAS é maior que 30%, podendo atingir até 64% em IRA no estágio III de KDIGO. Segundo o estudo do Peerapornratana, S. et al (2019) com 16.968 pacientes da UTI a IRAS foi associada a maior risco de morte (*odds ratio*: 1,48) e maior tempo de internação em comparação com a IRA não séptica (37 vs. 21 dias respectivamente). Dessa forma, a sepse é um fator preditor de mortalidade na IRA e quando associado a outras condições clínicas o desfecho pode piorar gradativamente.

3.2.2. Acompanhamento por nefrologista

O estudo de Pinheiro, K. et al (2019) mostrou que o não acompanhamento pelo nefrologista em pacientes com IRAS está associado intrinsecamente ao aumento da mortalidade (OR = 5,3), foi visto que a avaliação só era solicitada em pacientes no estágio III, com a doença avançada. Dessa forma, aponta-se a necessidade de solicitar a avaliação desse profissional de maneira precoce, sendo o acompanhamento multiprofissional e não somente do intensivista responsável.

3.2.3. Necessidade de terapia renal substitutiva

Pacientes que tiveram necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) intra-hospitalar foi fortemente associada a um pior prognóstico e maior índice de mortalidade. No estudo realizado por Pinheiro, K. et al (2019) com 302 pacientes dos quais 75% apresentaram IRAS foi observado que pacientes com IRAS necessitaram mais de TRS (37% na IRAS vs. 8% na IRAns), Peerapornratana ainda apresentou dados que determinam a progressão para IRC em pacientes que necessitaram de TRS. Foi visto que essa necessidade se deu principalmente devido ao uso de drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeos, vancomicina associada com piperacilina-tazobactam e anfotericina B, bem como a utilização de radiocontrastes intravenosos para exames de imagem. No entanto, sabe-se que pacientes críticos apresentam alta incidência de infecção, podendo a terapia antimicrobiana se causa de IRA, da mesma forma que a IRA pode facilitar o desenvolvimento de infecção, dificultando o entendimento sobre causa e efeito (Pinheiro, K. et al, 2019), mas essa correlação pode ser mitigada com a coparticipação de um nefrologista junto ao intensivista responsável pelo caso.

3.2.4. Utilização de ventilação mecânica

A utilização de ventilação mecânica foi avaliada na maioria dos estudos analisados (PEERAPORNRATANA, S. et al, 2019; MA, S et al, 2018) e foi visto que em média a duração da ventilação mecânica (VM) foi o dobro em pacientes com IRAS do que em outros grupos como IRA, sepse ou IRC. Visto que a VM é um fator de risco isolado para aumento de mortalidade na UTI, esse ponto se mostrou importante na avaliação se mostrando como fator de diminuição da sobrevida.

3.2.5. Taxa de recuperação renal e recaída

Outro ponto relevante foi a taxa de recuperação renal e a taxa de recaída de IRA. Segundo Peerapornratana, pacientes que tiveram reversão da IRAS dentro de 24h após a

documentação tiveram uma mortalidade hospitalar reduzida (OR: 0,64), no entanto, é comum a recaída da IRAS após a recuperação inicial, na análise com 16.968 pacientes 32% apresentaram recaídas de IRA durante a hospitalização, o que afetou substancialmente a sobrevida, sendo que pacientes com IRAS com recuperação tiveram uma taxa de mortalidade de 28% e aqueles com IRAS sem recuperação atingiram 44% de mortalidade. Desse modo, pacientes mesmo com uma recuperação parcial parecem ter melhores prognósticos, além disso, aqueles sem recuperação têm maior chance de evolução para IRC que aumentaria mais os preditores de mortalidade.

3.2.6. Período de permanência na UTI

A permanência na UTI foi outro fator de grande relevância na diminuição da taxa de sobrevida do paciente com IRAS, nos estudos de Pinheiro, K. et al (2019), Peerapornratana, S. et al (2019) e MA, S. et al, (2018) foi vista a mesma relação, de que pacientes com IRAS tiveram o tempo de permanência na UTI duas vezes maior do que pacientes somente com sepse ou somente com IRA. Além disso, Pinheiro, K. et al (2019) mostrou que cada dia de permanência na UTI aumentou em 33% a probabilidade de paciente com sepse desenvolver IRA.

3.2.7. Estadiamento KDIGO

Um dos fatores de maior importância visto nos estudos foi o estadiamento nos critérios AKI-KDIGO, todos os estudos apontaram que a progressão para o estágio III aumenta o índice de mortalidade entre os pacientes com IRAS, em comparação com os pacientes com IRA estágio I e estágio II. Além disso, no estudo de Tejera, D. et al (2017) foi visto que a maior parte dos pacientes sépticos foi classificado como estágio III (44,8%) sendo explicada pela rápida deterioração clínica dos pacientes com as duas comorbidades e a taxa de mortalidade nesse grupo atingiu em torno de 63%, enquanto o estágio I teve em média 22% e o estágio II cerca de 29%. Esses números mostraram a importância do estadiamento do paciente e sua correlação com o percentual de sobrevida dos pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IRAS é uma desordem frequente em doentes graves internados em UTI e está associada a altas taxas de mortalidade. Essa entidade está vinculada a uma menor sobrevida em relação à IRA não séptica. Esse mau prognóstico decorre de fatores que alteram o curso da doença para

um pior desfecho, são eles: não acompanhamento pelo nefrologista, necessidade de terapia renal substitutiva, utilização de ventilação mecânica, taxa de recuperação renal inicial não satisfatória e consequente recaída, período de permanência em UTI e estadiamento KDIGO. Alguns aspectos melhoram o prognóstico do paciente como uma reposição volêmica com cristaloides equilibrada (com estrito cuidado para evitar o balanço positivo), hemofiltração de alto volume e fosfatase alcalina. Atualmente, explora-se o uso de biomarcadores e normogramas para detecção precoce e avaliação da doença, mas faltam bases de dados amplas e confiáveis que validem esses métodos. Todavia, apesar das pesquisas atuais para essas terapias adjuntas (com exceção do uso de cristaloides) e métodos de avaliação do curso da doença, ainda há pouca viabilidade em incluir tais condutas no cotidiano da saúde pública brasileira, tratando-se de uma realidade ainda distante e onerosa para o Sistema Único de Saúde. A relevância do presente estudo se encontra na exposição da necessidade de continuar e estimular pesquisas futuras a respeito da IRAS, especialmente por se tratar de uma patologia com uma taxa de sobrevida tão preocupante e prevalente, a fim de mudar as perspectivas de seguimento, tratamento e mortalidade.

REFERÊNCIAS

ABEBE, A. Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital-based prospective observational study. **Sci Rep**, v. 11, p. 15672, 2 Aug. 2021. Disponível em: [Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital-based prospective observational study - PMC \(nih.gov\)](#). Acesso em: 30/08/2022.

BROWN, R. et al. Crystalloids Equilibrados contra Salina em Sepsis. Uma Análise Secundária do Teste Clínico SMART. **Revista americana de medicina respiratória e crítica**, v. 200, n. 12, p. 1487-1495, 15 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909845/>. Acesso em: 30/08/2022.

CAIRONI, P. et al. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. **Clin Chem**, v. 64, n. 9, p. 1361-1369, 1 sep. 2018. Disponível em: [Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 18/08/2022.

CHANG, C. et al. Therapeutic effect of hydrocortisone combined with vitamin C and vitamin B1 on patients with sepsis: a Meta-analysis, **Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue**, v. 33, n. 9, p. 1040-1046, 01 set 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839858/>. Acesso em: 30/08/2022.

CHANG, R. et al. Earlier time to hemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: Results from the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratio

trial. **The journal of trauma and acute care surgery**, v. 87, n. 2, p. 342-349, 1 ago 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771437/>. Acesso em: 30/08/2022.

CHUNG, K. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. **Crit Care**, v. 21, n. 1, p. 289, 25 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178943/>. Acesso em: 18/08/2022.

COSTA, N. et al. Evaluation of peptidylarginine deiminase 4 and PADI4 polymorphisms in sepsis-induced acute kidney injury. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 11, p. 1515-1520, 02 dez 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/PvYKssL8jQGfQzcn9G8CrHj/?lang=en#ModalArticles>. Acesso em: 30/08/2022.

FOLKESTAD, T. et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. **Critical care** v. 24, n. 1, p. 2, 2 Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941386/>. Acesso em: 30/08/2022.

HUANG, C. et al. Clinical prediction models for acute kidney injury in the intensive care unit: A systematic review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 1, p. 123-192, 1 mar. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/8z8SgFbHqvXyh7sb8x5rRnb/?format=pdf&lang=en> Acesso em: 18/08/2022.

JOANNIDIS, M et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 6, p. 730-749, 2 jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487598/>. Acesso em: 30/08/2022.

KELLUM, J. et al. 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, 1 mar. 2012. Disponível em: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/CKD-MBD_Portuguese.pdf Acesso em: 18/08/2022.

LAMB DEN, S. et al. O desenvolvimento de pontuação do SOFA, utilidade e desafios de avaliação precisa em ensaios clínicos. **Cuidados críticos**, v. 23, n. 1, p. 374 27 nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880479/>. Acesso em: 16/05/2022.

LIU, J. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **BMC Nephrol**, v. 21, n. 1, p. 318, 31 Jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393862/>. Acesso em: 30/08/2022.

MA, S. et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. **Microcirculation**, v. 26, n. 2, p. 12483, 16 jun 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908046/> Acesso em: 30/08/2022.

MESSMER, A. et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Critical care medicine**, v.

48, n. 12, p. 1862-1870, 1 dez. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009098/>. Acesso em: 30/08/2022.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **Plos Med**, v. 6, n. 7, e:1000097, 21 Jul. 2009. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/>. Acesso em: 18/08/2022.

MONTAGNA, E.; ZAIA, V.; LAPORTA, G. Adoption of protocols to improve quality of medical research. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, eED5316, dez. 2019. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/dxYGO48zGKmtcRCrYPOF4Rh/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 12/09/2022.

MONTOMOLI, J.; DONATI, A.; INCE, C. Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney? **Nephron Clinical Practice**, v. 143, n. 3, p. 170-173, 1 out. 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878740/> Acesso em: 30/08/2022.

MOSKOWITZ, A. et al. Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 5, p. 737-741, 1 mai. 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427738/>. Acesso em: 30/08/2022.

PEERAPORNATANA, S. et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney International**. Elsevier, v. 96, n.5, p. 1083-1099, 1 nov. 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443997/> Acesso em: 22/08/2022.

PINHEIRO, K. et al. Risk factors and mortality in patients with sepsis, septic and non septic acute kidney injury in ICU. **Jornal Brasileiro de nefrologia**, v. 41, n. 4, p. 462-471, 1 out. 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528980/> Acesso em: 30/08/2022.

REYNOLDS, P. et al. Establishing the Therapeutic Index of Fluid Resuscitation in the Septic Patient: A Narrative Review and Meta-Analysis. **Pharmacotherapy** v. 40, n. 3 p. 256-269, 01 mar 2020. Disponível em:

<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2371>. Acesso em: 30/08/2022.

SANTOS, C. et al. A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS. **Rev. Latino Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511. Maio-Junho, 2007. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?format=pdf&lang=pt> . Acesso em: 18/08/2022.

SKUBE, S. et al. Acute Kidney Injury and Sepsis. **Surgical Infections**, v. 19, n. 2, p. 216-224, 1 fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304308/> Acesso em: 25/08/2022.

TANG, W. et al. Effect of alkaline phosphatase on sepsis-associated acute kidney injury patients: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 4, p. 18788, 01 jan. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004577/>. Acesso em: 18/08/2022.

TEJERA, D. et al. Epidemiología de la injuria renal aguda y enfermedad renal crónica en la unidad de cuidados intensivos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 4, p. 444-452, 30 nov. 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbti/a/nRNrkjg6KBzdCdFcPZb5VnD/?lang=es#>. Acesso em: 18/08/2022.

TOMA, T.; BARRETO, J.; LEWIN, S. GRADE-CERQual: uma abordagem para avaliar a confiança nos resultados de sínteses de evidências qualitativas. **Temas em saúde coletiva**. v. 27 São Paulo: Instituto de Saúde, 2019. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/44095#:~:text=%3B%20LEWIN%2C%20Simon.-,GRADE%2DCERQual%3A%20uma%20abordagem%20para%20avaliar%20a%20confian%C3%A7a%20nos%20resultados,220%20p>. Acesso em: 18/08/2022.

TORONTO, C. E.; REMINGTON, R. **A Step-by-Step Guide to Conducting an Integrative Review**. 1 edição. Springer. 17 fev. 2020.

WANG, Z. et al. Association between diabetes mellitus and outcomes of patients with sepsis: a meta-analysis. *Medical Science Monitor*, v. 23, p. 3546 - 3555, 20 jul. 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533197/> Acesso em: 19/08/2022.

WU, G. et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients With Burn Injury: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association**, v. 38, n. 5, p. 271-282. 01 set 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617407/>. Acesso em: 30/08/2022.

YUE, S. et al. Construction and Validation of risk prediction model for acute kidney injury in patients suffering from Septic Shock. **Disease Markers**, e:9367873, 6 jan. 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8758295/> Acesso em: 17/06/2022.

ZAMPIERI, F. et al. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. **Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine**, v. 19, n. 2, p. 175-182, 1 jun 2017.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651514/>. Acesso em: 18/08/2022.

ZAYED, Y. Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone in the Treatment of Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. **J Intensive Care Med**, v. 37, n. 3, p. 327-336, 1 mar. 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511898/>. Acesso em: 18/08/2022.

Agradecimentos

Agradecemos a nossos professores e familiares por todo o suporte durante essa graduação e principalmente durante a elaboração deste trabalho.