

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

ACUTE RENAL FAILURE

José Abrão Cardeal da Costa¹ ; Osvaldo Merege Vieira-Neto² & Miguel Moysés Neto²

Docente¹, Médico Assistente². Divisão de Nefrologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

CORRESPONDÊNCIA: José Abrão Cardeal da Costa. Divisão de Nefrologia. Departamento de Clínica Médica. FMRP- USP.

Av. Bandeirantes, 3900 - CEP 14.049-900 - Ribeirão Preto - SP. Fone/Fax: 016 633.6695 - E-mail: jacdcost@fmrp.usp.br

COSTA JAC; VIEIRA NETO OM & MOYSÉS NETO M. Insuficiência renal aguda. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 307-324, abr./dez.2003.

RESUMO - A insuficiência renal aguda (IRA) tem incidência, em torno de 2 a 5%, em pacientes hospitalizados com grande influência de fatores como: choque séptico, hipovolemia, uso de aminoglicosídeos, insuficiência cardíaca e contrastes para R-X. Uma parte desses pacientes tem sido tratada em unidades de terapia intensiva e, dependendo do quadro, pode haver alta taxa de mortalidade. Neste capítulo, apresentamos as causas mais comuns de IRA, enfatizando sua prevenção no meio hospitalar. É importante distinguir nesses casos, as causas pré-renais das renais. Entre as causas renais, destacamos a necrose tubular aguda (NTA), geralmente provocada por hipoperfusão renal e/ou nefrotoxinas endógenas e exógenas. O manitol, furosemide e dopamina têm sua ação discutida nos casos de IRA, especialmente nas primeiras 24 a 48 h que é quando, aparentemente, teriam sua maior utilidade. Com relação ao tratamento conservador, o balanço hídrico exerce papel fundamental no seguimento, além das medidas que evitam a ocorrência de infecções, que são a causa principal de complicação nos quadros de IRA. O tratamento dialítico, quando necessário, é realizado através de ultrafiltração, hemodiálise intermitente, diálise peritoneal, ou hemodiálise venovenosa contínua ("hemolenta"), além de outros métodos que são descritos na literatura.

UNITERMOS - Insuficiência Renal Aguda. Necrose Tubular Aguda. Diálise.

1- INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) pode ser definida como perda da função renal, de maneira súbita, independentemente da etiologia ou mecanismos, provocando acúmulo de substâncias nitrogenadas (uréia e creatinina), acompanhada ou não da diminuição da diurese.

2- EPIDEMIOLOGIA

A IRA, geralmente, é considerada uma doença do paciente hospitalizado. A incidência pode variar entre 2 a 5%.^(1,2,3) Em um estudo prospectivo, com incidência de 5%⁽²⁾, quando foram avaliadas 2216

internações, 79% dos episódios se correlacionaram com hipovolemia, pós-cirurgia, administração de contrastes para RX e aminoglicosídeos. Os autores responsabilizaram fatores iatrogênicos como responsáveis em 55% dos casos. Em outro relato, foram analisados os fatores de risco para o aparecimento de IRA dentro do hospital.⁽⁴⁾ Neste trabalho, foram avaliadas 1819 internações com incidência de 2% de IRA, a qual estava associada mais freqüentemente com os seguintes fatores: choque séptico, hipovolemia, aminoglicosídeos, insuficiência cardíaca e uso de contrastes para RX. Além disso, outros fatores de risco são importantes no desenvolvimento da IRA como: idade avançada, doença hepática, nefropatia pré-existente e diabetes.

Nas unidades de terapia intensiva (UTI) há incidência elevada de IRA, podendo, em alguns casos, chegar a 23%,⁽⁵⁾ mas, em geral, há incidência similar ao do hospital como um todo.⁽⁶⁾ A mortalidade é alta, especialmente nos casos em que há necessidade de diálise, com índices que variam de 37% a 88%.⁽⁶⁾ A despeito do avanço de novas técnicas de terapia intensiva e de métodos dialíticos contínuos, a mortalidade permanece alta.⁽⁷⁾ As evidências, até o presente momento, mostram que a sobrevivência ou morte dos pacientes em UTIs depende mais dos fatores relacionados ao paciente do que das formas de diálise empregadas.⁽⁷⁾ Existem vários trabalhos, nas UTIs, tentando analisar óbitos e correlacioná-los com fatores preditivos, através de sistemas como o APACHE II e III, definições de insuficiência de órgãos, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, etc. Há, entretanto, dificuldades, nessas análises, pela falta de trabalhos mais controlados e prospectivos.^(7/12)

3- ETIOLOGIA

3.1- Pré-renal

É a causa mais comum de azotemia aguda em pacientes hospitalizados, em porcentagem que varia de 40% a 60% do total de acometimentos por IRA.^(13,14) Não há defeito estrutural nos rins, simplesmente falta perfusão sanguínea adequada, no leito capilar renal, à medida que a pressão arterial média cai progressivamente, abaixo de 80 mmHg. O seu diagnóstico é extremamente importante, já que existe reversibilidade nesses casos, em um a dois dias e, se persistir, pode levar os rins à lesão denominada de necrose tubular aguda (NTA).⁽¹⁵⁾ Durante a baixa perfusão renal, o volume urinário diminui e fica altamente concentrado com nitrogenados e quantidades mínimas de sódio, e é essa habilidade de retenção de sal e água que distingue basicamente a azotemia pré-renal das causas parenquimatosas de IRA.^(13,16) No Quadro 1, estão relacionadas às causas mais comuns de IRA pré-renal.

3.2- Pós-renal

É menos freqüente, em torno de 2 a 4% entre todas as causas de IRA e pode aumentar para 10% em faixas etárias mais avançadas.^(1,17) A importância do diagnóstico, nesse grupo, é a reversibilidade da insuficiência renal. No Quadro 2, podemos verificar as causas mais freqüentes.

Quadro 1 - Insuficiência renal pré-renal (causas)

- 1- Hipovolemia: hemorragias, perdas gastrointestinais, terceiro espaço, queimaduras, sobrecarga de diuréticos, febre.
- 2- Diminuição do débito cardíaco: arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, tamponamento pericárdico.
- 3- Vasodilatação periférica: choque anafilático, bacteremia e anti-hipertensivos.
- 4- Vasoconstrição renal: anestesia, cirurgias, síndrome hepatorenal.
- 5- Drogas: agentes antiinflamatórios não hormonais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ciclos-porina, agentes contrastados para RX.

Quadro 2 - Insuficiência renal pós-renal (causas)

- 1- Obstrução bilateral dos ureteres: tumores da próstata e cérvix, fibrose retroperitoneal idiopática, hemorragia retroperitoneal, ligadura acidental durante cirurgias pélvicas.
- 2- Obstrução bilateral dos ureteres (intraluminal): cristais de ácido úrico e sulfá, edema, coágulos, cálculos.
- 3- Obstrução em bexiga: hipertrofia da próstata, carcinoma de bexiga, infecção, neuropatia ou bloqueadores ganglionares.
- 4- Obstrução uretral: válvula congênita, estenose, tumor, funcional.

3.3- Renal

Nesse grupo, incluem-se todas as formas de lesões recentes ao parênquima renal (Quadro 3). A NTA é a forma mais freqüente de IRA em um hospital, responsável por 70% dos casos, seguida da incidência de 10 a 20% devido a nefrites intersticiais agudas e de 1 a 10% devido ao restante.^(13,14,18,19) O termo NTA, embora não completamente apropriado, é utilizado, universalmente, pelos médicos, para designar quadro clínico de IRA provocado por lesão isquêmica e/ou nefrotóxica, cuja reversão imediata não ocorre após a remoção da causa inicial.⁽¹⁸⁾ A NTA é provocada por isquemia em 50% dos casos e por nefrotoxicidade em 35%. Entretanto, em 50% dos casos

de IRA, dentro do hospital, a causa é multifatorial.⁽²⁰⁾ A septicemia é uma das causas mais freqüentes de associação de fatores que pode provocar NTA. Um grande número de evidências de modelos experimentais e endotoxemia humana sugere que vários mediadores inflamatórios e neuroendócrinos estão envolvidos na IRA por sépsis.⁽²¹⁾

Quadro 3 - Insuficiência renal aguda: causas renais

- 1- Hemodinâmicas (isquêmicas): politraumatismos, hemorragias, choque séptico, reações a transfusão, hemorragia pós-parto, pancreatite, gastroenterite.
- 2- Nefrotóxicas: antibióticos: aminoglicosídeos, tetraciclina, anfotericina, sulfa, aciclovir, foscarnet.
Metais pesados: mercúrio, arsênico, chumbo, antimônio, ouro.
Contrastes radiográficos.
Solventes orgânicos: etilenoglicol, tetracloreto de carbono, tolueno, gasolina, querosene.
Venenos: pesticidas, herbicidas, veneno de cobra, de aranha e de abelha.
Químicos: anilina, cresol.
Anestésicos: metoxiflurano, enflurano.
Agentes antiinflamatórios não hormonais.
Agentes nefrotóxicos endógenos: mioglobina, hemoglobina, metaemoglobina, deposição tubular de cálcio, ácido úrico e oxalato.
- 3- Doenças glomerulares e vasculares: glomerulonefrite difusa aguda, nefrite lúpica, panarterite nodosa, glomerulonefrites, hipertensão maligna, síndrome hemolítico-urêmica, necrose cortical bilateral, trombose arterial renal bilateral, trombose da veia renal, trauma vascular, crise esclerodérmica.
- 4- Nefrite intersticial aguda - antibióticos (penicilina G, meticilina, ampicilina, sulfa, cefalosporinas, rifampicina); drogas antiinflamatórias não hormonais; diuréticos (tiazídicos, furosemide); cimetidine, etc.

4- NECROSE TUBULAR AGUDA

Pode ser induzida por hipoperfusão renal, nefrotoxinas endógenas e exógenas, e freqüentemente, por uma combinação de ambas.

Hipoperfusão renal - é a causa mais freqüente de lesão, levando a NTA na vigência de trauma, cirurgia, hemorragia ou desidratação. Durante períodos de *volume intravascular efetivo* baixo, os barorreceptores centrais são ativados. Muitos estudos têm

demonstrado um aumento da sensibilidade da vasculatura renal e estímulos vasoconstritores, incluindo angiotensina II, endotelina e serotonina, além do aumento de sensibilidade da inervação renal.⁽²⁰⁾ Além dessas alterações, níveis também elevados de norepinefrina e hormônio antidiurético provocam vasoconstrição, retenção de sal e água, numa tentativa de restabelecer o volume circulante efetivo; esses mecanismos agem para preservar a circulação em órgãos vitais, como coração e cérebro. A perfusão renal e filtração glomerular podem ser mantidas em níveis moderados de hipovolemia, devido principalmente à ação da angiotensina II, através do aumento da resistência da arteríola eferente glomerular e estímulo das prostaglandinas vasodilatadoras intra-renais. Uma hipoperfusão mais grave, que não se compensa através desses mecanismos, pode resultar em azotemia pré-renal e, se a situação se agravar ainda mais, evolui para NTA. Algumas drogas, como os antiinflamatórios não hormonais e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, podem interferir nessa auto-regulação e precipitar a hipoperfusão, em pacientes com discreta hipovolemia ou insuficiência cardíaca. Portanto, essas drogas devem ser utilizadas com cuidado, em pacientes com hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva.^(15,22)

O baixo fluxo sanguíneo renal pode ocorrer, na ausência de hipotensão sistêmica que chame a atenção, documentada em menos de 50% das NTA pós-cirúrgicas.⁽²⁾ Quanto maior o tempo de isquemia, maior a repercussão clínica, sendo que, em casos mais graves, com tempos maiores de perfusão diminuída pode haver necrose cortical. A necrose cortical pode ser vista mais freqüentemente em descolamento abrupto de placenta, aborto séptico, coagulação intravascular disseminada e choque grave.⁽²³⁾

Nefrotoxinas - Devido à sua função de excreção e de concentração, o rim se expõe a várias substâncias endógenas e exógenas. Geralmente, a lesão nefrotóxica é reversível, previsível e passível de correção, se identificada precocemente. As lesões nefrotóxicas estão fortemente relacionadas não somente a sua concentração ou duração da exposição, mas a múltiplos fatores e resistência do paciente em questão. Doses nefrotóxicas, que são normalmente toleradas em indivíduos saudáveis, podem ser desastrosas em pacientes idosos e desidratados, por exemplo.⁽¹⁸⁾

A fisiopatologia da NTA é complexa, mas o entendimento dos fatores causais continua melhorando com o passar dos anos. Isso pode ser visto com

mais detalhes em revisões mais recentes.^(20,24) A NTA isquêmica e nefrotóxica tem similaridades em sua fisiopatologia. A isquemia prolongada provoca hipóxia nos túbulos, as células necrosam e obstruem a luz tubular. Essas células lesadas promovem o que se chama de fluxo retrógrado, com o filtrado glomerular retornando à circulação, contribuindo, assim, para a diminuição da filtração glomerular. Um outro fator que contribui para a fisiopatologia da NTA é a vasoconstricção intra-renal, que pode comprometer a circulação em até 50%, o que dificulta a liberação de oxigênio, agravando a isquemia.⁽¹⁵⁾ As alterações vasculares e tubulares explicam, em parte, as alterações na NTA. Durante a fase inicial de NTA isquêmica, a restauração do fluxo sanguíneo renal pode restabelecer a taxa de filtração glomerular (TFG), porém, a partir do primeiro e segundo dias, o aumento desse fluxo pode não elevar a TFG, cuja queda fica desproporcional ao aumento desse fluxo. Essa diminuição inicial do fluxo sanguíneo permanece com etiologia desconhecida, podendo estar envolvidos fatores como o sistema reninaangiotensina, sensibilidade anormal do sistema adrenérgico, tromboxane, etc.⁽²³⁾ De qualquer forma, o que chama a atenção é que as células renais têm susceptibilidade maior à lesão, quando o rim está hipoperfundido. Várias observações clínicas e experimentais sugerem que a hipoperfusão e a nefrotoxicidade de drogas agem sinergicamente, aumentando a probabilidade de NTA.⁽¹⁸⁾

Aminoglicosídeos - Os antibióticos desse grupo, como a gentamicina, tobramicina e ampicacina são nefrotóxicos. O início de IRA pós-administração dos aminoglicosídeos ocorre em 05 a 15% dos pacientes tratados com essas drogas.⁽³⁾ A IRA é tipicamente não oligúrica, e clinicamente não é óbvia até 5 a 10 dias após a administração. A sua toxicidade é dose-dependente e tem efeito cumulativo, logo, as doses devem ser cuidadosamente administradas. Há agravamento e precipitação da lesão, quando há fatores de risco envolvidos, como: insuficiência renal pré-existente, idade avançada, associação com anfotericina B, furosemide, contrastes para RX, desidratação, isquemia renal, hipopotassemia e acidose metabólica.^(25/27) Nesses casos, que freqüentemente ocorrem em pacientes internados em UTIs, deve-se evitar o seu uso. Quando necessário, monitorizar os parâmetros renais previamente e durante o tratamento com bastante freqüência. Quando houver sinais de nefrotoxicidade, deve-se suspender a droga. O aumento, no intervalo das doses, não altera o efeito nefrotóxico desses agentes.⁽²⁸⁾

Em casos de pacientes com aumento dos fatores de risco em relação a esses antibióticos, existe a possibilidade da administração de outras drogas não nefrotóxicas, já que a disponibilidade de outros antibióticos é bastante variada.⁽²⁹⁾

Contrastes para RX - A nefrotoxicidade dos agentes contrastados, como os diatrizoatos, iodotálmatos, iodoipuratos, ocorre após a administração oral, arterial ou endovenosa.⁽²⁸⁾ Os maiores grupos de risco estão entre os pacientes com insuficiência renal pre-existente (creat>1,5 mg%) e os diabéticos nefropatas. Os diabéticos com creatinina menor que 2,0 mg%, quando recebem esse tipo de contraste, têm risco de 3,6% de desenvolver IRA. Essa incidência vai aumentando progressivamente, à medida que aumentam os níveis de creatinina, chegando até 80% para pacientes diabéticos com creatinina maior que 4,0 mg%.⁽³⁰⁾ Outros fatores que podem aumentar esse risco são: idade acima de 60 anos, desidratação, insuficiência cardíaca e um grande volume de contraste.^(30/32) Os pacientes atingidos desenvolvem o quadro em 24 a 48 horas, após a administração do agente. Essas alterações duram de dois a cinco dias, com retorno aos níveis basais anteriores em 10 a 14 dias, para os casos mais leves, e 14 a 21 dias para casos mais graves. Uma pequena porcentagem desses pacientes é submetida à diálise.^(25,28) A fisiopatologia não é totalmente conhecida, parecendo ser a combinação de uma toxicidade tubular direta do contraste e de isquemia renal medular. A prevenção tem papel fundamental.^(32/34) Como a prevalência é grande, nos pacientes com insuficiência renal prévia (de 12 a 27 %) e nos casos de nefropatia diabética, preconiza-se nesses casos: hidratação adequada, minimização das doses de contraste, evitar o uso de drogas antiinflamatórias não hormonais e o uso de exames contrastados repetidos.^(30,34) O manitol e o furosemide não protegem dessa nefropatia. A hidratação adequada com líquidos endovenosos anteriormente à administração dos contrastes tem sido a conduta de escolha para prevenir essa agressão.⁽³²⁾ Agentes de radiocontraste não iônicos, dímeros e monômeros causam menos efeitos colaterais, porém estudos mostram que não há muitas diferenças entre todos esses tipos de contrastes com relação à incidência de IRA.^(30,32,34) Estudos mais recentes sugerem que a acetilcisteína e hidratação com solução fisiológica a 0,45%, na dose de 600 mg via oral, administrada duas vezes ao dia, no dia anterior e no dia da dose de contraste, diminui a incidência de IRA em casos de alto risco, com creatinina média de $2,4 \pm 1,3$ mg%.⁽³⁵⁾ Em

outro estudo, pacientes com creatinina $1,5 \pm 1,3$ mg%, recebendo as mesmas doses de acetilcisteína não foram protegidos em comparação com pacientes submetidos à hidratação com solução fisiológica 0,45%, quando as doses administradas de contraste eram maiores que 140 ml (contraste não iônico de baixa osmolaridade). Em doses menores que 140 ml do contraste, houve diminuição na incidência de IRA.⁽³⁶⁾

Drogas antiinflamatórias não hormonais - São causas importantes de IRA, principalmente em pacientes com comprometimento renal prévio. Provocam lesão reversível da TFG, NTA e nefrite intersticial. Como já vimos anteriormente, tendem a alterar a TFG, especialmente em pacientes com hipovolemia e doença renal preexistente, através da diminuição do metabolismo das prostaglandinas. Há uma concordância que essas drogas não podem ser prescritas com absoluta segurança nos pacientes com comprometimento renal prévio.⁽³⁷⁾ Inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 também têm mostrado efeito similar quanto à nefrotoxicidade, quando comparados com os não seletivos.⁽³⁸⁾

Hemoglobina - A hemólise associada com liberação de hemoglobina, na circulação, parece resultar em IRA, somente quando há associação com outras anormalidades sistêmicas, como a acidose, desidratação, choque ou outras condições relacionadas à diminuição da perfusão renal. Apesar de não haver provas suficientes, a administração de manitol, furosemide, alcalinização da urina e a manutenção da diurese parecem ser capazes de ajudar a evitar a lesão do parênquima renal.^(39,40)

Mioglobina - As causas de mioglobinúria podem ser divididas em traumáticas (traumas, pós-exercícios, isquemia e pós-convulsões) e não traumáticas (miopatias, coma prolongado, hiperpirexia, infecções, distúrbios metabólicos, sobrecarga de drogas, toxinas como narcóticos, sedativos, álcool, distúrbios eletrolíticos, acidente crotálico).⁽⁴⁰⁾ Um terço dos pacientes com mioglobinúria pode desenvolver IRA. O mecanismo da nefrotoxicidade é obscuro; entretanto, parece estar associado à vasoconstrição renal, aliada a hipovolemia e acidose, provocando diminuição do aporte de oxigênio ao rim.⁽⁴⁰⁾ A reperfusão pós-lesão muscular pode também ter um papel importante, através de uma grande liberação de radicais livres de oxigênio, que poderiam lesar um rim já isquêmico.⁽⁴¹⁾ Em algumas ocasiões, o tratamento precoce e vigoroso pode reverter à situação, como em descrições no atendimento de pacientes em grandes catástrofes. O tra-

tamento já deve ser iniciado nos locais do acidente com administração de bicarbonato, manitol e grande quantidade de líquidos, mantendo um grande volume de diurese em torno de 8 litros por dia para pacientes de 75 Kg, até que a mioglobinúria desapareça (geralmente, três dias).⁽⁴²⁾

5- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A avaliação do paciente com IRA tem dois objetivos principais: determinar a etiologia e a extensão das complicações, o que pode ser feito através da história, exame físico e exames laboratoriais. Em alguns casos, pode ser difícil diferenciar a insuficiência renal pré-renal e NTA. Alguns parâmetros podem ser analisados:

Volume urinário - O termo anúria, significando falta de diurese, é utilizado pela maioria dos autores para diurese menor que 100 ml nas 24 h. A oligúria descreve redução entre 100 a 400 ml/24 h. A IRA não oligúrica é vista, freqüentemente, em pós-cirúrgicos, traumas, hipotensão, nefrotoxinas e rabdomiólise. Sua incidência gira em torno de 25 a 80% de todos os casos de IRA e pode passar despercebida, se somente for avaliada a diurese.^(43,44)

Densidade urinária - É influenciada não apenas pelo número de partículas de soluto por unidade de volume, mas, principalmente, pelo peso molecular de cada partícula. Quando a densidade urinária se iguala à do plasma (1010), denominamos de isostenúria, o que seria compatível com NTA. Na IRA pré-renal, a densidade, geralmente, se encontra acima de 1020. Sofre alterações, quando na urina se encontram dextranas, proteínas, carbenicilina, contraste radiológico, manitol e glicose. Essas substâncias podem passar mais facilmente para a urina, quando há lesão renal, dando resultados alterados da densidade, que não correspondem à realidade da concentração. A densidade urinária é um teste não específico e não fisiológico da reabsorção de água. Embora a densidade aumente proporcionalmente à osmolaridade urinária, em indivíduos normais, esse aumento fica prejudicado, quando há lesão renal⁽¹²⁾. A análise da densidade perde, portanto, valor, numa diferenciação entre IRA e NTA.⁽¹²⁾

Uréia e creatinina plasmáticas - Sob circunstâncias normais, as relações entre uréia e creatinina plasmáticas variam em torno da proporção de 10-15:1 e tanto uma quanto a outra se elevam proporcionalmente, na NTA. Como a IRA pré-renal aumenta a difusão retrógrada da uréia filtrada e não da creatini-

na, a depuração de uréia cai rapidamente em relação à depuração da creatinina. Essa desproporção, que pode atingir níveis de 60:1, é fortemente sugestiva de azotemia pré-renal.⁽⁴⁵⁾ É interessante ressaltar que essa desproporção pode ocorrer na NTA, quando há sangramento gastrointestinal, sepse e terapia com tetraciclina.⁽¹²⁾

Índices urinários - Uma colheita de amostra de urina em um paciente com azotemia aguda pode fornecer alguns parâmetros necessários para a diferenciação entre IRA pré-renal e NTA (Tabela I). A fração de excreção de sódio (FENa) expressa a fração de sódio filtrado, que escapa da reabsorção e, eventualmente, aparece na urina, como mostra a relação:

$$FENa = \frac{UNa \times Pcr \times 100}{PNa \times Ucr}$$

Onde:

U = urinário; P= plasmático; Na = sódio; cr = creatinina

Na IRA pré-renal, o rim está hipoperfundido; portanto, reabsorve ativamente sódio e a FENa é frequentemente baixa (< 1%), e a concentração, geralmente, é menor que 20 mEq/l. Ao contrário, quando há lesão do parênquima ou IRA pós-renal, a FENa está usualmente > 3% e a concentração acima de 40 mEq/l. Infelizmente, há uma faixa de valores intermediários que, às vezes, não auxiliam no diagnóstico. A osmolaridade urinária não é influenciada pelo tamanho das partículas e, sim, pelo seu número, logo, a presença de proteinúria, glicosúria ou agentes de contraste radiológico não interfere com a sua medida. Na NTA, a osmolaridade urinária tende a ser próxima e pouco superior à do plasma (280 mOsm/l) e fica em torno de 300 a 350. Na faixa entre 350 a 500, há dificuldade de interpretação e acima de 500 mOsm/l é grande a probabilidade de azotemia pré-renal. Há situações que podem atrapalhar a interpretação desses índices: utilização prévia de diuréticos, insuficiência renal, prévia e alcalose metabólica.^(12,14,46)

Ácido úrico - Mais recentemente, a excreção fracional de ácido úrico tem sido proposta como um teste mais específico e sensível em determinar a diferenciação entre azotemia pré-renal e NTA.⁽⁴⁷⁾

Outros métodos diagnósticos - A ultrasonografia tem o propósito de mostrar a diferença entre insuficiência renal crônica, uropatia obstrutiva, avaliação da perfusão dos vasos renais. Como dá informações valiosas, além de ser um exame seguro, simples e de baixo custo, é, hoje, exame fundamental e

Tabela I - Índices laboratoriais e urinários para distinção entre IRA pré-renal e NTA

Medidas	IRA pré-renal	NTA
FENa (%)	<0,1 a 1%	>1%
Na urinário (mEq/l)	<20	>40
Osmolaridade urinária (mOsm/l)	>500	~300
Uréia /Creatinina Plasmáticas	>40	<15
FE ácido úrico (%)	<7	>15
FE = fração de excreção, Na = sódio.		

rotineiro nas avaliações dos quadros de insuficiência renal.⁽⁴⁸⁾ Recursos como biópsia renal, arteriografia renal, pielografia ascendente são mais limitados e utilizados somente em casos específicos.

“Testes diagnósticos” - Utilizados de maneira prática na diferenciação entre NTA e IRA pré-renal. Comumente pode-se expandir o volume sanguíneo, infundindo-se 1000 ml de solução salina isotônica, num espaço de 1 a 2 h de acordo com a avaliação clínica da volemia, ou administrar 25 g de manitol ou 80 mg de furosemide endovenoso. Nos casos do manitol e furosemide, pode-se repetir a dose a cada hora, no máximo duas a três vezes para o manitol e de uma certa forma mais vezes para o furosemide, razão pela qual é o mais utilizado, por não causar expansão do volume. Em casos de IRA pré-renal, geralmente, consegue-se diurese acima de 60 ml na primeira hora, o que não ocorre, geralmente, na NTA.^(23,49)

6- PREVENÇÃO

Um grande número de IRA provém de atitudes mais agressivas, retardo em medidas preventivas e desatenção por parte dos médicos que, através de melhor análise do paciente, evitando o uso de drogas nefrotóxicas, e agindo rapidamente ao menor sinal de complicação, podem evitar o desenvolvimento do quadro.⁽⁵⁰⁾ Deve-se evitar a combinação de vários fatores potencialmente agressivos em duas ou mais combinações como: agentes de radiocontraste, desidratação, icterícia, aminoglicosídeos, mioglobínúria e hemoglobínúria.^(18,25)

Vários agentes farmacológicos têm sido propostos para prevenir NTA em pacientes de alto risco ou transformar casos oligúricos em não oligúricos. Por

falta de estudos mais controlados, sua utilização tem sido controversa. Os mais utilizados são: manitol, furosemide e dopamina. Outros agentes que estão em fase inicial de estudos são: bloqueadores de canal de cálcio, fator natriurético atrial, agentes alfa adrenérgicos, etc.^(20,51)

Manitol - Há discussões sobre se há vantagens ou não no uso de manitol, na IRA humana, em comparação com a reposição de volume por outros métodos. Alguns autores acham que o manitol protege o rim em relação à cirurgia vascular, à cirurgia biliar complicada e à cirurgia cardíaca.⁽⁵²⁾ O manitol proporciona aumento da volemia, lembrando que ele se distribui quase que inteiramente no espaço extracelular e que pode provocar, pelo aumento da volemia, insuficiência cardíaca e edema agudo de pulmão, nos casos de NTA. Outra manifestação de sua toxicidade é a NTA que pode provocar, quando administrado em altas doses diárias (em torno de 200 g) por período maior que três dias.

Furosemide - Os diuréticos têm sido utilizados de três maneiras para tentar alterar a história natural da NTA: profilaticamente para prevenir IRA em situações clínicas, em que é complicação freqüente; na IRA precoce, na tentativa de evitar a sua progressão; e para acelerar a velocidade de recuperação, quando já houver lesão do parênquima.⁽⁵³⁾ Os efeitos do furosemide têm sido descritos como benéficos, inconsistentes ou prejudiciais em vários trabalhos clínicos e experimentais. Alguns trabalhos iniciais sugeriam que altas doses (2,0g) por dia poderiam ser benéficas, porém foram estudados pacientes com várias etiologias de IRA com evolução variada e comparações de maneira retrospectiva.^(54,55) Em um trabalho prospectivo, utilizando grupo-controle, verificou-se que a oligúria foi revertida ou prevenida em 24 de 28 pacientes que utilizaram doses de 3,0 g por dia. Entretanto, o número de diálises, duração de insuficiência renal e mortalidade não foram diferentes no grupo sem diurético ou com diurético.⁽⁵⁶⁾ Em outro trabalho, prospectivo, foram utilizadas doses de furosemide em torno de 3 mg/kg a cada 6 h durante 21 dias ou até a recuperação. Não houve evidência de melhora na recuperação, porém alguns pacientes tinham aumento da diurese.⁽⁵⁷⁾ Em alguns casos, pode haver diurese sem que isso signifique melhora do quadro. Isso somente facilita o manuseio posterior. Em NTA já estabelecida, pelos dados existentes até hoje, não se recomenda o uso de furosemide.

Dopamina - É uma catecolamina formada pela descarboxilação da L-DOPA. Dois tipos de recepto-

res específicos têm sido descritos Dopamina 1(D1), localizada nas células musculares lisas dos vasos. Sua ativação provoca vasodilatação através do mecanismo AMP cíclico. Receptores de dopamina 2(D2) são encontrados predominantemente em terminais pré-sinápticos de nervos do simpático pós-ganglionares. O estímulo de D2 provoca uma diminuição da liberação de noradrenalina e vasodilatação passiva. Ambos os tipos de receptores são encontrados no rim. A dopamina pode também ativar adrenorreceptores periféricos α e cardíacos β . Os seus efeitos são doses-dependentes: em baixas doses (0,5 a 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a dopamina ativa primariamente receptores D1 e D2, provocando vasodilatação; em doses intermediárias (2 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), estimula receptores β_1 aumentando o débito cardíaco; em doses mais elevadas, estimula receptores α_1 e α_2 , provocando vasoconstrição.⁽⁵¹⁾ O efeito desejado para a dopamina é que mantenha a pressão arterial sistêmica, enquanto mantém ou aumenta o fluxo renal e a taxa de filtração glomerular, quando usada em doses baixas e intermediárias. A dopamina também provoca diurese e natriurese.⁽⁵¹⁾ Em IRA já estabelecida, a dopamina é a substância vasoativa mais utilizada. Infelizmente, nunca foi estudada extensivamente, de maneira mais controlada.⁽⁵¹⁾ Em alguns pacientes, resistentes à ação diurética, a adição de dopamina aumenta o fluxo urinário, mas, usualmente, sem a correspondente queda de nitrogenados. Em pacientes que respondem, a diurese ocorre, quando a droga é administrada nas primeiras horas de oligúria. Quase não há resposta diurética, se for administrada após 24 h dessa baixa diurese.^(52,58,59) A maioria dos estudos, em humanos, falha em mostrar convincentemente que a “dose-renal” de dopamina previne ou melhora a função renal em IRA já estabelecida. Além disso, a dopamina nessa “dose renal” pode apresentar efeitos colaterais importantes, como a precipitação de taquiarritmias que podem acontecer mesmo em doses baixas que estimulam receptores β_1 . Há dados que mostram que a dopamina pode ser utilizada em pacientes com déficit de função renal, que se submetem a exames com radiocontraste. Suas ações diuréticas e natriuréticas podem ser úteis, como simples suporte, em pacientes com IRA oligúrica, que estão hipervolêmicos e que não respondem a diuréticos.^(60/64)

7- QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da IRA está relacionado, principalmente, à doença de base do paciente e às alterações metabólicas decorrentes. Em consequência dos

quadros de oligúria e anúria, as funções principais dos rins, ou seja, a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico e excreção dos produtos nitrogenados, estão comprometidas.

Distúrbios acidobásicos - O indivíduo com função renal normal apresenta uma taxa diária de produção de ácidos em torno de 0,8 a 1mEq/kg/dia, em consequência do metabolismo das fontes endógenas e exógenas de carboidratos, gorduras, ácidos nucleicos e proteínas. A principal fonte de íons H^+ ocorre com a oxidação de aminoácidos que contêm sulfa (metionina e cisteína). A homeostase acidobásica é mantida normalmente pelo tamponamento dos íons H^+ em níveis intra e extracelulares, com ventilação alveolar e com eliminação renal de H^+ , sendo tal variável, em condições normais, de acordo com a produção.

Os rins agem no sentido de reabsorver e resintetizar HCO_3^- perdido no tamponamento, bem como excretar parte da carga ácida, numa taxa de aproximadamente 55mEq/dia, 30mEq na forma de NH_4 e 25mEq na forma de ácidos tituláveis,⁽⁶⁵⁾ principalmente H_2PO_4 . Assim, a taxa diária de excreção de ácidos, diária pela urina (NH_4 + ácidos tituláveis - HCO_3^-) correlaciona-se com a taxa de produção e, conseqüentemente, há um balanço zero.

A taxa de produção de ácidos está relacionada ao catabolismo, com isso, a queda de HCO_3^- varia de 1 a 2mEq/litro/dia nos pacientes não catabólicos, e 2 a 3mEq/litro/dia nos pacientes hipercatabólicos (politraumatisados, pós-operatório, sepse, queimaduras, rabdomiólise, uso de corticosteróides).⁽⁶⁶⁾ Nos pacientes com IRA e catabolismo normal, a acidose será lenta e gradual, com níveis séricos de bicarbonato em torno de 12 a 20mEq/litro.

Outras situações associadas à IRA poderão agravar a acidose (cetoacidose diabética, acidose láctica, drenagem biliar, perda de bicarbonato por diarreia, etc.).

A iatrogenia, principalmente a reposição de HCO_3^- , é a principal causa de alcalose metabólica nos pacientes com IRA.

Eletrólitos e água - A evolução do paciente vai determinar a reposição de eletrólitos, mas a quantidade de sódio, na ausência de edema, deve ser feita de acordo com as perdas urinárias,⁽⁶⁷⁾ e, geralmente, varia de 1 a 3g/dia. A reposição de sódio deve ser feita de acordo com as quantidades preconizadas, e os alimentos devem ser preparados sem sal e não se deve utilizar temperos, molhos, embutidos e enlatados.

Na IRA, os níveis séricos de magnésio e fósforo, normalmente, estão elevados, e os de cálcio, dimi-

nuídos, assim a necessidade de correção vai depender desses valores. A elevação de fósforo raramente excede 7 a 8mg/dl, e a de magnésio 5mg/dl. O agravamento da hiperfosfatemia e hipermagnesemia se dá pelo uso de antiácidos contendo hidróxido de magnésio e laxantes à base de fosfato. O risco da hiperfosfatemia é a deposição de cálcio nos tecidos moles, em consequência do aumento do produto Cálcio x Fósforo (>70). O nível sérico de cálcio varia entre 5 e 8mg/dl, não havendo diferenças na fração ionizada/total.⁽⁶⁸⁾ A reposição de cálcio só é indicada na vigência de hipercalemia, com repercussão eletrocardiográfica, em pacientes com IRA na fase oligúrica.

Os rins são responsáveis por excreção de 90% da carga ingerida de potássio, sendo o restante eliminado nas fezes. Nos pacientes com IRA, evoluindo com catabolismo normal, o aumento de potássio é de até 0,5mEq/litro/dia, mas, em situações de hipercatabolismo, esse aumento pode ser de 1 a 2mEq/litro/dia, acompanhado de aumento nos níveis de creatinina, uréia, fósforo, ácido úrico, e queda no HCO_3^- sérico.⁽⁶⁹⁾ O grau de toxicidade do potássio, na IRA, estará mais relacionado ao seu nível sérico,⁽⁷⁰⁾ o qual, geralmente, está acima de 7 a 9mEq/litro. Os sintomas são de fraqueza, paralisia muscular e alterações na condução cardíaca, podendo levar à assistolia. A hipocalemia pode ocorrer em algumas situações, como: nefropatias por aminoglicosídeos, anfotericina B, hepatopatias crônicas, etc. e, em alguns casos, na fase de recuperação da IRA, com poliúria persistente.

Os pacientes com IRA têm taxa de produção de água endógena em torno de 300 a 400ml/dia, a qual variará de acordo com a taxa de catabolismo, aumentando nos estados de hipercatabolismo, nos pacientes com aumento da massa muscular e quando houver diminuição da gordura corporal. As perdas insensíveis estão em torno de 12ml/kg/dia, podendo aumentar nos estados de febre, perdas gastrointestinais, etc. A reposição de água é baseada na diurese, portanto, é importante saber se o paciente se encontra em anúria ou oligúria. Para cálculo da reposição, usamos a seguinte fórmula: administração de líquidos = volume urinário de 24h + perdas insensíveis + outras perdas, se houver - água endógena.

Creatinina - A relação normal entre nitrogênio uréico sangüíneo e creatinina plasmática variam de 10 a 15:1, e, quando esse valor é superior a 20:1, torna-se sugestivo de IRA pré-renal, pois, nessa condição ocorre transporte aumentado de sódio no túbulo proximal, o que determina maior reabsorção passiva de uréia. Os níveis de creatinina tendem a aumentar

progressivamente em torno de 0,3 a 0,5mg/dl por dia, na necrose tubular aguda, e em nível mais lento na IRA pré-renal. Na IRA hipercatabólica, esse aumento pode ser igual ou superior a 1mg/dl por dia.

8- TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

8.1- Nutricional

Atenção a fatores nutricionais e metabólicos pode prevenir muitas das complicações da IRA. A ênfase no manejo dos pacientes com IRA está diretamente relacionada à prevenção de complicações, pois a função renal, usualmente, começa a melhorar espontaneamente após uma a duas semanas. O suporte nutricional é muito importante nos pacientes com IRA, uma vez que, eles apresentam alto risco para desenvolver desnutrição, em consequência do hipercatabolismo e da reduzida ingestão de nutrientes.⁽⁷¹⁾ A desnutrição protéico-calórica inclui, além da demora na cicatrização, alteração na função imune, aumento do risco de infecção hospitalar, redução de massa e atividade muscular^(72,73). O regime terapêutico para a IRA varia consideravelmente, especialmente quando a doença, ou a injúria causadora da IRA, também causa um aumento do catabolismo das proteínas corporais. Em qualquer esquema de tratamento, o volume e a composição de todo fluido, calorias, geração e perdas nitrogenadas devem ser quantificadas, assim como o grau de insuficiência renal, depósito de proteína corporal, e o impacto metabólico de outras doenças. A ingestão de líquidos, eletrólitos e sais minerais deve ser estritamente controlada para evitar sobrecarga hídrica e anormalidades dos eletrólitos plasmáticos, cálcio, fósforo, etc. Assim, limitar-se-à ao acúmulo de derivados nitrogenados e ao acúmulo de fosfatos, sulfatos, e outros íons inorgânicos, que resultam da digestão e metabolismo das proteínas da dieta.⁽⁷⁴⁾ O tratamento dietético consiste em prover substratos suficientes para o paciente com vários graus de estresse. Embora esse suporte seja similar àqueles estabelecidos para tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), eles são mais difíceis de alcançar, porque a perda aguda da função renal não permite que ocorram processos adaptativos. Pacientes com IRA são menos hábeis para regular o balanço hídrico, sódio, potássio e outras substâncias, do que aqueles com IRC. Tais alterações, como sobrecarga hídrica, hiponatremia, hipercalcemia, hiperfosfatemia parecem ocorrer mais comumente em pacientes com IRA. A

orientação dietética deve controlar algumas consequências da uremia, melhorar o estado nutricional do paciente e, conseqüentemente, contribuir para diminuir a taxa de morbidade e mortalidade dos pacientes com IRA.

8.2- Conseqüências metabólicas

Metabolismo energético - O consumo de oxigênio está aumentado em aproximadamente 20% do basal⁽⁷⁵⁾. O metabolismo energético, prejudicado na IRA, parece ser determinado pelas complicações adicionais. Na falência de múltiplos órgãos, o gasto energético é menor em pacientes com IRA associada do que naqueles sem distúrbios renais.⁽⁷⁶⁾

Pacientes com IRA, quando bem dialisados, não apresentam aumento do gasto energético e, sim, tendência à diminuição do consumo de oxigênio, considerando apenas a IRA.

Metabolismo das proteínas - Na IRA, frequentemente, ocorre balanço nitrogenado negativo, devido ao aumento na degradação de proteínas e diminuição na utilização de aminoácidos na síntese protéica no músculoesquelético.⁽⁷⁷⁾ Isso se deve ao aumento da captação de aminoácidos pelo fígado e incremento da neoglicogênese e síntese de proteínas de fase aguda⁽⁷⁸⁾. Níveis aumentados de catecolaminas, glucagon e cortisol podem ser importantes no catabolismo protéico na IRA.⁽⁷⁹⁾ A acidose tem sido identificada como importante fator contribuinte do catabolismo protéico. Pacientes com IRA, que receberam mais de 1g de proteína por quilograma, apresentavam um déficit nitrogenado menor do que pacientes que recebiam menos de 1g/kg. Esse fato estaria relacionado ao aumento na síntese protéica, uma vez que cinco dos dezesseis pacientes que receberam mais de 1g/kg apresentaram balanço nitrogenado positivo.⁽⁸⁰⁾

Metabolismo dos carboidratos - A IRA está comumente associada à hiperglicemia, seja pela acidose ou pelo próprio estado catabólico, ou devido a uma resistência à ação da insulina e um defeito no pós-receptor, causando um metabolismo deficiente de glicose.⁽⁸¹⁾

As alterações metabólicas da glicose e das proteínas estão inter-relacionadas na IRA. O desequilíbrio entre a disponibilidade de glicose e sua utilização pelas células parece acelerar o catabolismo protéico.⁽⁸¹⁾

Metabolismo lipídico - O metabolismo lipídico está alterado na IRA. Ocorre um acúmulo de lipoproteínas ricas em triglicérides (VLDL e LDL) e de colesterol, mas a lipoproteína de alta densidade (HDL) parece estar diminuída.⁽⁸²⁾ A atividade da lipase lipoprotéica e hepática está diminuída em até 50%.⁽⁷⁹⁾

Eletrólitos - Na IRA, geralmente, ocorre hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Essa diminuição do cálcio é devida à elevação no fósforo sérico e à resistência ao efeito do paratormônio (PTH).⁽⁸³⁾ Os níveis de $1,25(OH)_2D_3$ (Vitamina D) são variáveis em função de a produção e o “clearance” estarem reduzidos⁽⁸⁴⁾.

Desnutrição na IRA - A desnutrição na IRA ocorre, geralmente, devido ao aumento das necessidades nutricionais e a um aporte reduzido. Entre as causas, podemos verificar um acúmulo das toxinas do metabolismo urêmico e alterações na concentração plasmática de hormônios catabólicos (Quadro 4). O paratormônio se encontra elevado, e o mesmo é reconhecidamente hipercatabólico.⁽⁸³⁾ Também foi observado, em alguns pacientes, aumento na atividade proteolítica sérica, sugerindo tanto uma elevação na quantidade de proteases quanto uma redução nos seus inibidores.⁽⁷⁹⁾

Outras causas que contribuem para a desnutrição, associadas ao efeito catabólico da uremia *per se*, são: a) anorexia e vômitos; b) presença de infecção, hipotensão, traumatismo cirúrgico e rabdomiólise; c) perda de nutrientes por meio de fístulas; d) perdas durante a diálise;⁽⁸⁵⁾ e) a própria diálise é um fator hipercatabólico, devido à biocompatibilidade das membranas do capilar.

A perda de glicose pelos pacientes em hemodiálise pode ocorrer entre 20 a 50g, quando se utiliza dialisato sem glicose.⁽⁷¹⁾ A perda pode variar em decorrência do tipo de diálise, concentração de glicose no banho e dos níveis séricos de glicose. Ocorre, também, perda de vitaminas hidrossolúveis durante os procedimentos dialíticos, as quais podem ser administradas por meio de suplementação.

8.3- Suporte Nutricional

O momento de iniciar a terapia nutricional será influenciado pela doença de base, o grau de catabolismo protéico e pelo *status* nutricional do paciente. Nos pacientes desnutridos ou catabólicos, a terapia nutricional deve ser utilizada, mas, naqueles bem nutridos, e com condições de reiniciar a dieta normal em uma semana, não será necessário nenhum suporte nutricional específico.

A infusão de grandes quantidades de aminoácidos e glicose, na fase inicial da IRA (24 a 48 h após cirurgia ou trauma), pode aumentar o consumo renal de oxigênio, agravando a lesão tubular e a disfunção renal.⁽⁸⁶⁾

Quadro 4 - Causas de desnutrição na IRA {adaptado de Wolfson & Kopple⁽⁷¹⁾}

Hipercatabolismo
Hormônios
Cortisol
Glucagon
PTH
Resistência à ação da insulina
Proteases
Associação entre complicações e procedimentos cirúrgicos
Diálise
perdas protéicas (diálise peritoneal)
perdas de aminoácidos (hemodiálise e diálise peritoneal)
catabolismo associado à incompatibilidade de membranas
Inadequada ingestão alimentar
Desnutrição prévia

Suporte calórico e protéico - A necessidade calórica do paciente com IRA depende da doença de base e do procedimento dialítico instituído. Geralmente, tem sido preconizado aporte calórico acima de 50kcal/kg/dia. O gasto energético deve ser determinado por equações presuntivas ou pela calorimetria indireta (Tabela II).

Feita a determinação da necessidade calórica do paciente, faz-se a escolha dos alimentos a serem utilizados. Os carboidratos representam a principal fonte energética (55 a 65% do total), e os alimentos mais utilizados são: arroz, batata e macarrão, os quais contêm também proteínas. Outras fontes de carboidratos são açúcares, doces e chocolates, mas os pacientes não devem ter glicemia e triglicérides aumentados. As gorduras representam 30 a 35% das calorias totais, sendo que pacientes com hipertrigliceridemia devem receber triglicérides de cadeia média. A quantidade de proteína a ser dada ao paciente é superior à que é dada ao portador de IRC (0,6g/kg/dia) e aos indivíduos normais (0,8g/kg/dia).

O cálculo deve ser individualizado de acordo com o grau de estresse metabólico presente (Tabela III). Todo o nitrogênio derivado dos aminoácidos, liberado durante a degradação das proteínas, é convertido em uréia, e o grau de catabolismo protéico pode ser avaliado clinicamente pelo cálculo da taxa de aparecimento uréico (VLDL e LDL). $TAU (g/dia) = UN \text{ urinária} (g/dia) + UN \text{ do dialisado} (g/dia) + \text{Alteração da UN corporal} (g/dia)$. Alteração da uréia nitrogenada cor-

Tabela II - Cálculo das necessidades calóricas, diárias (adaptado de Monson & Mehta ⁽⁶⁷⁾)

A) Metabolismo energético basal (MEB).

Homens: $MEB = 66,47 + 13,75 (P) + 5 (A) - 6,76 (I)$.

Mulheres: $MEB = 65,5 + 9,56 (P) + 1,85 (A) - 4,6 (I)$.

P = peso em kg, A = altura em cm, I = idade em anos.

Necessidades calóricas diárias = MEB x fator atividade x fator injúria ⁽⁹⁵⁾

Fator atividade	Fator injúria			
	<i>Cirurgia</i>	<i>Infecção</i>	<i>Traumatismo</i>	<i>Queimados</i>
Confinado ao leito = 1,2 Ambulatorial = 1,3	Menor = 1,1 Maior = 1,2	Leve = 1,2 Moderada = 1,4 Grave = 1,6	Ósseo = 1,35 Craniano ou com uso de esteróides = 1,6	10-30% SC = 1,5 30-50% SC = 1,75 >50% SC = 2,0

SC = superfície corporal.

B) Metabolismo energético de carbono (VCO₂ml/min).

Cálculo segundo a fórmula de Weir:

$3,9 VO_2 + 1,1 VCO_2 = \text{basal}$: método da calorimetria indireta.

Medidas de:

consumo de oxigênio (VO₂ml/min).;

produção de dióxido kcal/min x 1440 = kcal/d.

Tabela III - Avaliação do grau de catabolismo e plano de nutrição ⁽⁸⁶⁾

	Grau de catabolismo		
	<i>Baixo</i>	<i>Moderado</i>	<i>Alto</i>
UN (taxa/dia)	<5g	5-10g	>20g
Recomendações de proteínas (g/kg/dia)	0,5-0,8	0,8-1,2	1,5-2,5*
Nutrientes	Alimento Fórmulas enterais AAE (solução)	- Fórmulas enterais AAE + AANE (solução) Glicose 50 a 70% Emulsão lipídica 20%	- Fórmulas enterais AAE + AANE (solução) Glicose 50 a 70% Emulsão lipídica 20%
Via	Oral, enteral ou parenteral	Enteral e/ou parenteral	Enteral e/ou parenteral

UN = uréia nitrogenada, AAE = aminoácidos essenciais, AANE = aminoácidos não essenciais.

*Pacientes em terapia dialítica contínua.

poral (g/dia) = $UNS_f - UNS_i$ (g/litro) x PC_1 (kg/dia) x $0,6 + (PC_f - PC_i) \times UNS_i$ (g/litro) x (1 litro/kg), onde i e f são os valores inicial e final, ao período das medidas: UN é uréia nitrogenada; UNS é a uréia nitrogenada do soro (g/litro); PC é o peso corporal (kg); 0,6 é

uma estimativa da água corporal; e 1 é o volume de distribuição da uréia no aumento ou na perda de peso.

Os pacientes com TAU menor que 5g acima da ingestão diária de nitrogênio, apresentam prognóstico excelente em relação à recuperação da fun-

ção renal, e são, geralmente, portadores de IRA por nefrotoxinas (aminoglicosídeos, contrastes radiológicos, etc.). Os pacientes com TAU que excede 5 a 10g por dia apresentam catabolismo moderado, e estão complicados, freqüentemente, por infecção, peritonite, ou moderado grau de agressão (pós-operatório de grandes cirurgias). Suporte nutricional enteral e/ou parenteral pode ser necessário, além de diálise freqüente para evitar acúmulo de escórias nitrogenadas. Nos pacientes com traumatismo grave, extensas áreas queimadas ou sepse, a TAU excede a ingestão nitrogenada por mais de 20g/dia, e, nesses casos, o tratamento, geralmente, inclui nutrição parenteral, suporte hemodinâmico, ventilatório e terapias dialíticas contínuas: hemodiálise arteriovenosa contínua (HDAVC) ou hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC). Nesse grupo, a mortalidade é alta, podendo chegar a 80%; mas o responsável pelo prognóstico ruim é a doença hipercatabólica subjacente.

Vitaminas - Vitaminas lipossolúveis: deve ser feita suplementação para pacientes que estão recebendo suporte nutricional por mais de duas semanas, e a reposição de vitamina A deve seguir o *Recommended Dietary Allowance* (RDA), 1000mcg para homens e 800mcg para mulheres. A reposição de vitamina D não está bem estabelecida. Vitaminas hidrossolúveis: ocorre perdas dessas vitaminas durante a terapia dialítica, e a recomendação é a mesma que para pacientes renais crônicos, ou seja, 10mg/d de vitamina B6, 1mg/d de folato e 100mg/d de vitamina C.

8.4- Diálise

Apesar dos consideráveis avanços no tratamento dialítico, nas últimas décadas, o prognóstico de pacientes com IRA, necessitando de tratamento dialítico, continua sombrio, com taxas de mortalidade freqüentemente superiores a 50% (42 a 75%). O momento ideal para iniciar o tratamento dialítico dos pacientes portadores de IRA, e o método dialítico a ser utilizado depende das características clínicas do paciente, do tipo e da gravidade da IRA e da experiência do nefrologista e dos equipamentos disponíveis para implementá-lo.

8.5- Diálise peritoneal

Durante muitos anos, a diálise peritoneal (DP) foi reservada para tratamento da IRA, e para pacientes aguardando transplante renal. Atualmente, ela é usada, principalmente, no tratamento de pacientes renais crônicos, mas, ainda, permanece uma ferramenta no manejo da IRA. Há muitas razões para manter o

uso da DP no tratamento da IRA, principalmente pela sua simplicidade e larga aplicabilidade. A DP pode ser realizada em qualquer hospital com o uso de técnicas manuais, e o acesso peritoneal pode ser facilmente realizado pela inserção de um cateter agudo semi-rígido ou um cateter de Tenckhoff com *cuff* único. A DP, por não necessitar de anticoagulação sistêmica, é indicada no tratamento de pacientes com IRA no período pós-operatório imediato e naqueles com trauma grave, hemorragia intracerebral, e estados de hipocoagulabilidade. Em decorrência da correção gradual do desequilíbrio eletrolítico e remoção das escórias nitrogenadas, a DP, raramente, resulta em síndrome do desequilíbrio. Pelo mesmo motivo, a DP é mais indicada para o tratamento de pacientes com o sistema cardiovascular instável, o que é característico dos pacientes com IRA no período pós-operatório. Finalmente, a DP tem se mostrado conveniente e satisfatória para o tratamento de crianças com IRA, em decorrência da dificuldade de se conseguir acesso vascular.⁽⁸⁷⁾

8.6- Indicações

Uremia - Nos pacientes em IRA e serosite urêmica, a indicação da DP pode ser conveniente, pois prescinde de anticoagulação. Nos pacientes com hipercatabolismo, ou seja, quando se observam aumentos diários dos níveis de uréia plasmática de 60 a 100mg/dL/dia, a DP pode ser ineficaz. Mas existem medidas que, individualmente, podem aumentar o *clearance* peritoneal de solutos em até 25%, tais como: administração de vasodilatadores intraperitoneais, como nitroprussiato de sódio (4 a 5mg/litro); trocas rápidas da solução dialisadora com fluxo de quatro litros/hora; aumento do volume da solução de dois para três litros por troca; e aumento da ultrafiltração osmótica (> concentração de glicose).

Hipercalemia - A DP tem eficiência limitada na remoção de potássio do organismo, quando comparada com outros métodos. O uso das resinas (30g) de troca iônica (Kayexalate, Sorcal) remove cerca de 30mEq/h de potássio do organismo, enquanto apenas 12mEq/h são retirados pela DP, e ela retira 20% menos do que a hemodiálise.⁽⁸⁸⁾

Hipervolemia - A DP é menos eficiente do que a hemodiálise, porém causa menor estresse hemodinâmico e pode gerar taxa de ultrafiltração elevada. Nos casos de insuficiência cardíaca congestiva descompensada, complicada com IRA, a DP apresenta a vantagem do balanço hídrico negativo, sem instabilidade hemodinâmica. Pode-se conseguir até 700ml/h, realizando duas trocas de solução dialisadora

com glicose a 4,25%. Na insuficiência hepática crônica ou na síndrome hepatorenal, associada à hepatite fulminante, evoluindo com IRA reversível, a DP está indicada. Nesses casos, existem alguns benefícios: menor risco de sangramento, estabilidade hemodinâmica, controle metabólico adequado da hiponatremia, hipoglicemia e controle da ascite.

Acidose - Embora a DP tenha uma eficiência cinco vezes inferior à da hemodiálise, nos pacientes em tratamento hemodialítico crônico, os níveis séricos de bicarbonato são inferiores àqueles mantidos em diálise peritoneal ambulatorial contínua. Nos pacientes hipercatabólicos, com acidose metabólica, a hemodiálise permite melhor controle do equilíbrio acidobásico.

De maneira geral, a DP apresenta simplicidade técnica e segurança, e sua indicação, na IRA, deve se basear em suas características principais:

- excelente tolerância cardiovascular;
- não necessita de anticoagulação;
- baixo risco de síndrome do desequilíbrio.

8.7- Hemodiálise e terapias contínuas

Acesso vascular - O paciente portador de IRA, para se submeter a tratamento dialítico, necessita, inicialmente, de um acesso vascular, o qual, habitualmente, é temporário. Os métodos para estabelecer esse acesso envolvem a punção percutânea de um grande vaso sanguíneo (jugular interna, subclávia e femoral).⁽⁸⁹⁾ Os cateteres venosos de duplo lúmen são os mais utilizados, porém são calibrosos e apresentam risco de trombose ou estenose tardia da veia subclávia.⁽⁸⁹⁾

Outra via de acesso, que podemos utilizar é a introdução de cateteres mais calibrosos, por punção percutânea, na artéria e veia femorais. Tal punção apresenta alto fluxo sanguíneo, e baixa incidência de coagulação e infecção local, porém exige confinamento do paciente ao leito.⁽⁸⁹⁾

Outras vias de acesso, são os *shunts* arteriovenosos (*shunt* de Quinton-Scribner, *shunt* A-V), que são realizados através da inserção cirúrgica de um par de cânulas, conectando uma artéria e uma veia das extremidades (antebraço ou perna), formando uma fístula externa. Apresentam baixo risco de sangramento, mas exigem implante cirúrgico e alto riscos de coagulação e infecção, o que os torna pouco utilizados no momento.

Dialisador - Existem dois modelos básicos de dialisadores: placa paralela e capilar, e é onde ocorrem as trocas por difusão e a ultrafiltração do plasma. Na construção desses dialisadores, são usados quatro tipos de membranas: celulose, celulose modificada, celulose sintética e sintética. A celulose é obtida pelo

processamento do algodão e, até recentemente, o tipo de membrana mais utilizado nos dialisadores era o cuprofane.

As membranas sintéticas incluem a poliacrilonitrila (PAN), a polissulfona, a poliamida, o policarbonato e o polimetilmetacrilato, e são mais permeáveis a moléculas médias e grandes do que o cuprofane, além de serem mais biocompatíveis. O tratamento dos pacientes portadores de IRA não oligúrica, com membranas biocompatíveis, tem sido motivo de investigação para verificar se apresentam vantagens ou não.⁽⁹⁰⁾ As membranas de cuprofane promovem efeito adverso na recuperação da função de animais com IRA experimental, especialmente por ativação do complemento e infiltração neutrofílica do parênquima renal.⁽⁹¹⁾ Os produtos da ativação do complemento promovem vasoconstrição direta e indiretamente, enquanto os neutrófilos ativados secretam substâncias vasoconstritoras que intensificam a isquemia, particularmente na medula renal.

Esses dados sugerem que o uso de membranas mais biocompatíveis podem beneficiar a evolução dos pacientes portadores de IRA sem oligúria ou anúria. Entretanto, devemos ter em conta que outros fatores que não a membrana dialisadora podem afetar a evolução desses doentes e os critérios para selecioná-los em grupos com semelhante grau de gravidade não são ainda os ideais.⁽⁹²⁾

Anticoagulação - A anticoagulação é obtida com o uso da heparina. A dose recomendada é de 100U/kg de peso no início da diálise e 20U/kg de peso a cada hora de diálise, até uma hora antes de seu término, e pode ser substituída pelo uso contínuo de uma solução de 100U de heparina por quilo de peso diluído em 50ml de solução fisiológica, infundida a uma velocidade de 0,25ml de solução por minuto. Caso o fluxo sanguíneo seja inferior a 100ml/min, deve-se fazer uma anticoagulação mais agressiva para evitar coagulação do sistema extracorpóreo. O tempo de coagulação é importante ser controlado {Tempo de tromboplastina ativado (TTPA) ou Lee-White}, pois os pacientes apresentam resposta anticoagulante diferentes.

Para pacientes com risco de sangramento, podemos utilizar a heparinização regional ou doses mínimas de heparina, mas, para os pacientes com alto risco de sangramento, o melhor é fazer hemodiálise sem qualquer anticoagulante; porém é necessário que exista fluxo sanguíneo igual ou superior a 150ml/min. O uso de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) pode ser útil visto não interferir intensamente com a coagulação normal do paciente.

8.8- Hemodiálise intermitente

Na hemodiálise intermitente, o transporte de solutos se dá de acordo com o movimento difusional passivo, obedecendo ao gradiente de concentração entre o sangue e a solução dialisadora. A uréia, creatinina e potássio movem-se do sangue para a solução dialisadora e o cálcio e o bicarbonato movem-se no sentido contrário. O fluxo sanguíneo ocorre em sentido contrário ao da solução dialisadora, o que permite maior área de trocas difusionais. A quantidade de solutos retirados por difusão depende da área da superfície de trocas da membrana e dos fluxos de sangue e da solução dialisadora.

A hemodiálise intermitente está indicada em todos os pacientes com IRA, que se apresentam hemodinamicamente estáveis, e pode ser feita diariamente ou em dias alternados, para manter o balanço hídrico e controlar a geração de uréia naqueles pacientes que estão evoluindo com hipermetabolismo. A necessidade de retirada de grandes volumes em curto espaço de tempo (4 h) acaba causando episódios de hipotensão arterial. Para minimizar esses episódios, pode-se efetuar, inicialmente, ultrafiltração isolada, seguida de hemodiálise com pouca ou nenhuma retirada de água.

A utilização de banho de diálise com bicarbonato, no lugar de acetato, também oferece uma segurança adicional, mas não evita totalmente os acidentes hipotensivos. Banhos de sódio variável (133 a 150mEq/l) também estão associados à maior estabilidade hemodinâmica, durante a hemodiálise.

8.9- Terapias de substituição renal contínuas⁽⁹³⁾

Ultrafiltração lenta contínua (UFCL) - O acesso vascular pode ser arteriovenoso ou venovenoso, e o filtro utilizado pode ser de diferentes permeabilidades. É a terapia indicada para controle volêmico, e o *clearance* de solutos é mínimo, não havendo reposição do volume ultrafiltrado. Ela é freqüentemente utilizada junto com a hemodiálise convencional, para evitar a remoção de fluidos durante o procedimento difusivo da hemodiálise. A ultrafiltração lenta contínua é usada em pacientes no pós-operatório de cirurgias cardíacas com sobrecarga volêmica e em outros pacientes, para permitir o uso seguro de soluções intravenosas, tais como hiperalimentação.

Hemodiálise arteriovenosa, contínua (HDAVC) - É uma forma de hemodiálise lenta, que utiliza fluxo sanguíneo arteriovenoso reduzido (fluxo de 50 a 200ml/min, dependente da pressão arterial

média do paciente) e um pequeno fluxo de solução de diálise (1 a 2 litros/h de solução de diálise peritoneal com glicose a 1,5%). Pode ser realizada durante 24 horas por dia, durante vários dias seguidos. A retirada de solutos é feita por difusão e a retirada de fluidos, por convecção. A via de acesso pode ser o *shunt* arteriovenoso ou a canulação concomitante da artéria e veia femoral. O ritmo de ultrafiltração dependerá das seguintes variáveis: pressão hidrostática do sangue no interior do dialisador, altura da coluna de drenagem da solução de diálise, da osmolaridade da solução de diálise e da pressão oncótica do plasma.

Hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC) - É um procedimento semelhante à hemodiálise arteriovenosa contínua, mas necessita de uma bomba de sangue para manter o fluxo sanguíneo obtido por cateteres inseridos em veias profundas. Como utiliza bomba de sangue, pode ocorrer embolia gasosa e torna-se necessário o uso do detector de bolhas.

Hemofiltração arteriovenosa contínua (HAVC) - Um hemofiltro de baixa resistência é interposto entre uma via arterial e venosa sem a necessidade de bomba de sangue. O acesso vascular pode ser obtido através de um *shunt* arteriovenoso, ou cateteres implantados por punção percutânea da artéria e veia femorais. O banho de diálise é infundido por gravidade e em fluxo contrário ao do sangue. O efluente é drenado para um coletor de fluidos, sendo feita aferição horária. O volume infundido é subtraído do medido, na unidade de tempo, e anotado como ultrafiltrado. A pressão de filtração depende da posição do coletor abaixo do capilar e da pressão positiva exercida pelo sangue. O fluxo sanguíneo é determinado pela pressão arterial média.

A reposição de fluidos pode ser feita na linha arterial, antes do filtro (HAVC pré-dilucional) ou na linha venosa, após o filtro (HAVC pós-dilucional). A hemofiltração arteriovenosa contínua utiliza filtro de alta permeabilidade (hemofiltro), e o gradiente de pressão arteriovenosa do paciente para impulsionar o sangue. A HAVC é um processo contínuo de remoção de líquido e substâncias urêmicas por convecção. Nesse método, há necessidade de retirada e de reposição de grandes volumes de líquido. É uma técnica útil para manter o paciente "seco", preservando a estabilidade hemodinâmica, porém é insuficiente para manter o controle adequado do nível de uréia em pacientes hipermetabólicos, pois o *clearance* médio de uréia, na HAVC, é em torno de 10ml/min.

Hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) - Esse processo é semelhante à hemofiltração arteriovenosa contínua, utilizando, entretanto, a as-

sistência de uma bomba para manter o fluxo sanguíneo efetivo, no sistema extracorpóreo, após canulização de veias centrais (femoral, subclávia ou jugular), geralmente, com cateteres de duplo lúmen.

Hemodiafiltração arteriovenosa contínua (HDFAVC) - Nesse procedimento, combina-se a técnica de depuração por convecção, descrita na HAVC e na HVVC, com um elemento de difusão (diálise), tornando-se mais efetiva na remoção de catabólitos sanguíneos. A via de acesso é um *shunt* arteriovenoso ou a colocação de cateteres na artéria e veia femoral. Na execução de procedimento, utilizam-se filtros e linhas de alto custo, além de ser procedimento complexo, que pode ocasionar problemas graves, se for realizado por pessoal sem experiência com a terapêutica hemodialítica.

Hemodiafiltração venovenosa, contínua (HDFVVC) - Essa técnica dialítica é semelhante à anterior, mas é necessário o uso de bomba de sangue no sistema extracorpóreo, o que torna o procedimento mais efetivo e constante, pois mantém um fluxo de sangue sempre próximo do ideal. A via de acesso é a colocação de cateteres por punção em veias profundas (jugular, subclávia ou femoral).

Hemofiltração intermitente (HFI) - A hemofiltração intermitente consiste na retirada de grandes volumes de ultrafiltrado plasmático, com a infusão quase proporcional de um fluido isotônico-padrão, em um período curto de tempo (3 a 6 h, em média), usando um filtro com membranas de alta capacidade de ultrafiltração, o qual, normalmente, é realizado diariamente. Os filtros e o líquido de reinfusão são de alto custo.

9- COMPLICAÇÕES MAIS FREQUENTES

Infecções - São as causas mais frequentes de complicações nos pacientes com IRA, principalmente nos casos de pós-operatório. São também as causas mais frequentes de óbito. As infecções mais comuns são as pulmonares, urinárias e sepse (80%, 60% e 30% respectivamente).⁽⁹⁴⁾ Os cateteres venosos, arteriais e vesicais, bem como os acessos vasculares para tratamento dialítico se tornam as portas de entrada mais frequente dos agentes infecciosos.

Complicações cirúrgicas - Pacientes que desenvolvem IRA após a cirurgia têm alta incidência de complicações, geralmente, difíceis de se diagnosticar; ocorrem em 33% dos casos e têm 83% de mortalidade.⁽⁹⁴⁾

Complicações gastrointestinais - O sangramento gastrointestinal não é tão frequente, se o paciente estiver bem dialisado. Os bloqueadores de se-

creção gástrica têm sua utilidade na profilaxia desses sangramentos. Frequentemente, os pacientes estão anoréticos e podem apresentar náuseas e vômitos.

Outras complicações - Insuficiência cardíaca por retenção de líquidos, confusão mental, convulsões, etc.

Utilização de drogas - Deve-se considerar que, tanto em casos de IRA oligúrica e não oligúrica, a depuração da creatinina está geralmente abaixo de 10 ml/min e a correção das dosagens deve ser feita de acordo com esse parâmetro, evitando-se a utilização dos valores da creatinina sérica para cálculos do ajuste de drogas.

10- EVOLUÇÃO E RECUPERAÇÃO

A evolução clínica da NTA é dividida em fases oligúrica, diurética e de recuperação. Essas fases não se aplicam para uma grande proporção de NTA não oligúrica. A oligúria, quando presente, pode ser pequena, de algumas horas até várias semanas ou meses, com média de duração de uma a três semanas, podendo persistir por dois meses ou mais. A oligúria prolongada é mais comum em pacientes idosos, com doença vascular e agressões múltiplas e contínuas, como agentes nefrotóxicos. O início da fase diurética é sinalizado pelo aumento progressivo da diurese acima de 400 ml/dia, ocasionalmente, de uma poliúria, que é mais difícil de ocorrer, se houver balanço hídrico adequado e uma diálise prévia eficaz. O modo mais simples de manuseio de uma diurese intensa, caso venha a ocorrer, é a reposição com solução salina a 0,45%, geralmente, num volume total de 2/3 da diurese total de 24 h até que os níveis de uréia caiam abaixo de 120 mg%. Abaixo desse nível, mesmo com balanço negativo, deixa-se o paciente livre para ingerir líquidos pelo controle da sede ou administram-se 2000 ml por dia, como se fosse para um paciente com função renal normal que estivesse em jejum⁽⁸⁶⁾. Normalmente, os níveis de uréia e creatinina continuam a se elevar alguns dias após o início da diurese mantida acima de 1000 ml/dia. Nessa fase, há ainda a possibilidade de ocorrerem várias complicações, como: infecções, sangramento gastrointestinal, convulsões, distúrbios hidroeletrólíticos.

Apesar da gravidade e das altas taxas de mortalidade, maiores nos casos pós-cirúrgicos, a NTA é uma doença potencialmente reversível, não havendo como prever qual paciente se beneficiará do tratamento que deve ser agressivo para todos, enfatizando a importância da profilaxia e tratamento precoce.

COSTA JAC; VIEIRA NETO OM & MOYSÉS NETO M. Acute renal failure. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 307-324, apr./dec. 2003.

ABSTRACT - In hospitalized patients, acute renal failure (ARF) has an incidence from 2 % to 5%, mostly due to: septic shock, hypovolemia, aminoglycoside use, cardiac failure and radiocontrast media. Some of these patients are in the intensive care unit (ICU) and show high rates of mortality despite the advances of treatment. In this paper we discuss the most common causes of ARF, emphasizing prevention in the hospitalized patients and the importance of the differential diagnosis between pre-renal and renal causes of ARF. Among the renal causes, acute tubular necrosis (ATN) has a high incidence provoked by either hypoperfusion and/or exogen and endogen nephrotoxins. In the treatment, hydro-electrolytic balance, nutritional aspects and dialysis are the main topics to be considered. The dialytic treatment, whenever required, can be instituted as peritoneal dialysis, hemodialysis and the continuous renal replacement methods of therapy.

UNITERMS - Kidney Failure, Acute. Kidney Tubular Necrosis, Acute. Dialysis.

Índice de abreviaturas

1,25 (OH) ₂ D ₃ – Vitamina D	LDL – Lipoproteína de baixa densidade.
AAE – Aminoácidos essenciais.	MEB – Metabolismo energético basal.
AANE – Aminoácidos não essenciais.	NTA – Necrose tubular aguda.
ARF – <i>Acute renal failure</i> .	PAN – Poliacrilonitrila.
ATN – <i>Acute tubular necrosis</i> .	PC – Peso corporal.
DP – Diálise peritoneal.	PTH – Paratormônio.
FENa – Fração de excreção de sódio.	RDA – <i>Recommended dietary allowance</i> .
HAVC – Hemofiltração arteriovenosa.	SC – Superfície corporal
HDAVC – Hemodiálise arteriovenosa contínua.	SF – Solução fisiológica.
HDFAVC – Hemodiafiltração arteriovenosa contínua.	TAU – Taxa de aparecimento uréico.
HDFVVC – Hemodiafiltração venovenosa contínua.	TFG – Taxa de filtração glomerular.
HDL – Lipoproteína de alta densidade.	TTPA – Tempo de tromboplastina ativado.
HDRVVC – Hemodiálise venovenosa contínua.	UFCL – Ultrafiltração lenta contínua.
HFI – Hemofiltração intermitente.	UN – Nitrogênio uréico.
HVVC – Hemofiltração venovenosa contínua.	UNS – Uréia nitrogenada sérica.
ICU – <i>Intensive care unit</i> .	UTI – Unidade de terapia intensiva.
IRA – Insuficiência renal aguda.	VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa.
IRC – Insuficiência renal crônica.	

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ANDERSON RJ; ROSEN S & EPSTEIN FH. Acute renal failure. In: SCHRIER RW & GOTTSCHALK CW. **Diseases of the kidney**. 4th ed.. Little, Brown and Co, Boston, p.1413-1446, 1988.
- HOU SH; BUSHINSKY DA; WISH JB; COHEN JJ & HARRINGTON JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. **Am J Med** 74: 243-248,1983.
- HUMES HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. **Kidney Int** 33: 900-908,1988.
- SHUSTERMAN N; STROM BL; MURRAY TG; MORRISON G; WEST SL & MAISLIN G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. **Am J Med** 74: 243-248,1987.
- WILKINS RG & FARAGHER EB. Acute renal failure in the intensive care unit: incidence, prediction and outcome. **Anaesthesia** 38: 628-634,1983.
- SCHWILK B; WIEDECK H; STEIN B; REINET H; TREIBER H & BOTHNER U. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. **Intensive Care Med** 23: 1204-1211, 1997.
- NAIR P & BIHARI D. Acute renal failure in the ICU in the 1990s – “anything goes”? **Intensive Care Med** 23: 1193-1196, 1997.
- MEMBERS OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit Care Med** 20: 864-874, 1992.
- KNAUS WA & WAGNER DP. Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. **Crit Care Clin** 5: 221-232, 1989.
- COSENTINO F; CHAFF C & PIEDMONTE M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 9: 179-182. Suppl 4

- 11 - BRIVET FG; KLEINKNET DJ; LOIRAT P & LANDAIS PJ. On behalf of the French Study group on acute renal failure. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcomes and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. **Crit Care Med** **24**: 192-198,1996.
- 12 - CHERTOW GM; CHRISTIANSEN CL; CLEARY PD; MUNRO C & LAZARUS JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. **Arch Intern Med** **155**: 1505-1511, 1995.
- 13 - FABER MD. The differential diagnosis of acute renal failure. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 133-192, 1993.
- 14 - GILLIUM D; CONGER JD & ANDERSON RJ. Acute renal failure. In: SUKI WN & MASSRY SG. **Therapy of renal diseases and related disorders**, 2nd ed., Kluwer Academic Publishers, New York, p. 285-303, 1991.
- 15 - MINDELL JA & CHERTOW GM. A practical approach to acute renal failure. **Med Clin North Am** **81**: 731-748, 1997.
- 16 - BURNNET Jr. JC. Acute renal failure associated with cardiac failure and hypovolemia. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 193-206, 1993.
- 17 - McINNIS EG; LEVY DW; CHAUDHURI MD & BHAN GL. Renal failure in the elderly. **Quart J Med** **64**: 583-588,1987.
- 18 - BREZIS M; ROSEN S & EPSTEIN FH. Acute renal failure due to ischemia (acute tubular necrosis). In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 207-229, 1993.
- 19 - ROSSERT J. Drug-induced acute interstitial nephritis. **Kidney Int** **60**:804-817, 2001.
- 20 - LAMEIRE N & VANHOLDER R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. **J Am Soc Nephrol** **12**: S20-S32, 2001
- 21 - SCHOR N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. **Kidney Int** **61**: 764-776, 2002.
- 22 - FOTINO S & SPORN P. Non-oliguric acute renal failure after captopril therapy. **Arch Int Med** **143**: 1252-1257, 1983.
- 23 - BREZIS M, ROSEN S & EPSTEIN FH. Acute renal failure. In: BRENNER BM & RECTOR FC. **The kidney**, 4th ed., W. B. Saunders, New York, p. 993-1112, 1991.
- 24 - THADANI R, PASCUAL M & BONVENTRE JV. Acute renal failure. **N Engl J Med** **334**: 1448-1453, 1996.
- 25 - SWAN SK & BENNET WM. Nephrotoxic acute renal failure. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 237-392, 1993.
- 26 - PALLER MS. Drug induced nephropathies. **Med Clin North Am** **74**: 909-917,1990.
- 27 - EISENBERG JM; KOFFER H; GLICK HA; CONNELL ML; LOSS LE, TALBOT GH; SHUSTERMAN NH & STROM BL. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? **Ann Int Med** **107**: 900-909, 1987.
- 28 - COGGINS CH & FANG LST. Acute renal failure associated with antibiotics, anesthetics agents, and radiographic contrast agents. In: BRENNER BM & LAZARUS JM. **Acute renal failure**, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 177-232, 1988.
- 29 - ENGLISH WP & WILLIAMS MD. Should aminoglycoside antibiotics be abandoned? **Am J Surg** **180**: 512-515, 2000.
- 30 - BERNS AS. Nephrotoxicity of contrast media. **Kidney Int** **36**:730-740, 1989.
- 31 - PARFREY PS; GRIFFITHS SM & BARRET BJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. **N Engl J Med** **320**: 143-148, 1989.
- 32 - SOLOMON R. Contrast-medium- induced acute renal failure. **Kidney Int** **53**:230-242, 1998.
- 33 - MURPHY SW; BARRET BJ & PARFREY PS. Contrast Nephropathy. **J Am Soc Nephrol** **11**:177-182, 2000.
- 34 - MORCOS SK & NAHAS AM. Advances in the understanding of the nephrotoxicity of radio contrast media. **Nephron** **78**: 249-252, 1998.
- 35 - TEPEL M; VAN DER GIER M; SCHWARZFELD C; LAUFER U; LIERMMAN D & ZIDEK W . Prevention of radiographic-contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. **N Engl J Med** **343**:180-211, 2000.
- 36 - BRIGUORI C; MANGANELLI F; SCARPATO P; ELIA PP; GOLIA B; RIVIEZZO G; LEPORE S; LIBRERA M; VILLARI B; COLOMBO A & RICCIARDELLI B. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. **J Am Coll Cardiol** **40**: 298-303, 2002.
- 37 - BROOKS PM & DAY RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs difference and similarities. **N Engl J Med** **324**: 1716-1725, 1991.
- 38 - PERAZELLA MA & TRAY K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am J Med** **111**: 64-67, 2001
- 39 - DUBROW A & FLAMENBAUN W. Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. In: BRENNER BM & LAZARUS JM. **Acute renal failure**, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 279-293, 1988.
- 40 - DON BR; RODRIGUEZ RA & HUMPHREYS MH. Acute renal failure associated with pigmenturia or crystal deposits. In: SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW. **Diseases of the kidney**, 6th ed., Little Brown, New York, p. 1273-1302, 1996.
- 41 - ODEH M. The role of reperfusion-induced in the pathogenesis of the crush syndrome. **N Engl J Med** **324**: 1417-1422, 1991.
- 42 - DESFORGES JF. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **N Engl J Med** **322**: 825-828, 1990.
- 43 - ANDERSON RJ; LINAS SL; BERNS AS; HENRICH WL; MILLER TR; GABOW PA & SCHRIER RW. Non-oliguric acute renal failure. **N Engl J Med** **296**: 1134-1138, 1977.
- 44 - DIXON BS & ANDERSON RJ. Nonoliguric acute renal failure. **Am J Kidney Dis** **2**: 71-80, 1985.
- 45 - FINN WF. Diagnosis and management of acute tubular necrosis. **Med Clin North Am** **74**: 873- 891,1990.
- 46 - MILLER TR; ANDERSON RJ; LINAS SL; HENRICH WL; BERNS AS; GABOW PA & SCHRIER RW. Urinary diagnostic indices in acute renal failure. **Ann Int Med** **89**: 47-50,1978.
- 47 - ANDERSON RJ & SCHRIER RW. Acute renal failure. In: SCHRIER RW & GOTTSCHALK CW. **Diseases of the kidney**, 6th ed., Little Brown, New York, p. 1069-1114, 1996.
- 48 - O'NEIL WC. Sonographic evaluation of renal failure. **Am J Kidney Dis** **35**: 1021-1038, 2000.
- 49 - DAVIDSON WD. Differential diagnosis and treatment of acute renal failure. In: BRICKER NS & KIRSCHENBAUN MA. **The kidney: Diagnosis and management**, Little Brown, New York, p. 289-302, 1984.
- 50 - CAMERON JS. Acute renal failure in the intensive care unit today. **Intensive Care Med** **12**: 64-70, 1986.
- 51 - CONGER J. Prophylaxis and treatment of acute renal failure by vasoactive agents: the fact and the myths. **Kidney Int** **53**: S23-S26, 1998. Suppl.64
- 52 - CONGER J. Drug therapy in acute renal failure. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 527-552,1993.
- 53 - LEVINSKY NG & BERNARD DB. Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In: BRENNER BM & LAZARUS JM. **Acute renal failure**, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 841-856, 1988.

- 54 - CANTAROVICH F; LOCATELLI A; FERNANDEZ JC & LOREDO JP. Furosemide in high doses in the treatment of acute renal failure. **Postgrad Med J**: 13-17, 1971. Supp I.
- 55 - CANTAROVICH F; GALLI C; BENEDETTI L; CHENAC; CASTRO L; CORREA C; PEREZ LOREDO J; FERNANDEZ JC; LOCATELLI A & TIZADO J. High dose frusemide in established acute renal failure. **Br J Med** 4: 449-450, 1973.
- 56 - BROWN CB; OGG CS & CAMERON JS. High dose furosemide in acute renal failure: a controlled trial. **Clin Nephrol** 15: 90-96, 1981
- 57 - SHILLIDAY IR, QUINN KJ & ALISON ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double blind, placebo-controlled, randomized study. **Nephrol Dial Transplant** 12: 2592-2596, 1997.
- 58 - LINDNER A. Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant oliguric renal failure. **Nephron** 33: 121-126, 1983
- 59 - LUMLERTGUL D; KEOPLUNG M; SITPRIJA V; MOOLLAOR P & SUWANGOOD P. Furosemide and dopamine in malaria acute renal failure. **Nephron** 52: 40-46, 1989
- 60 - DENTON MD, CHERTOW GM & GRADY HR. "Renal dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. **Kidney Int** 49: 4-14, 1996.
- 61 - LEE MR. Dopamine and the kidney: ten years on. **Clin Sci** 84: 357-375, 1993.
- 62 - BONDE J; LAURITSEN HK; STENBERG M; KAMP-JENSEN M & OLSEN NV. Low dose dopamine in surgical and intensive cares unit patients. **Acta Anaesthesiol Scand** 40: 326-330, 1996.
- 63 - BRADY HR; BRENNER BM & LIEBERTHAL W. Acute renal failure. In: BRENNER BM. **The kidney**, 5th ed., W. B. Saunders, New York, p. 1200-1252, 1996.
- 64 - AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY (ANZICS). CLINICAL TRIALS GROUP. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. **Lancet** 356: 2139-2143, 2000.
- 65 - HALPERIN ML & JUNGAS RL. Metabolic production and renal disposition of hydrogen ions. **Kidney Int** 24: 709-713, 1983.
- 66 - McCARRON DA; ELLIOT WC; ROSE JS & BENNETT WM. Severe mixed metabolic acidosis secondary to rhabdomyolysis. **Am J Med** 67: 905-908, 1979.
- 67 - MONSON P & MEHTA RL. Nutrition in acute renal failure: a reappraisal for the 1990s. **T Renal Nutr** 4: 58-77, 1994.
- 68 - MASSRY SG; ARIEFFAI; COBURN JW; PALMIERI G & KLEEMAN CR. Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure. **Kidney Int** 5: 437-445, 1974.
- 69 - GROSSMAN RA; HAMILTON RW & MORSE BM. Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. **N Engl J Med** 291: 807-811, 1974.
- 70 - VANYPERSELE DE & STRIHOW C. Potassium homeostasis in renal failure. **Kidney Int** 11: 491-504, 1977.
- 71 - WOLFSON M & KOPPLE JD. Nutritional management of acute renal failure. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, p. 467-485, 1993.
- 72 - WINDSOR JA; KNIGHT GS & HILL GL. Wound healing response in surgical patients. Recent food intake is more important than nutritional status. **Br J Surg** 75: 135-137, 1988.
- 73 - WINDSOR JA & HILL GL. Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. **Br J Surg** 75: 880-882, 1988.
- 74 - KELLY RA & MITCH WE. Creatinine, uric acid, and other nitrogenous waste products: Clinical implication of the imbalance between their production and elimination in uremia. **Semin Nephrol** 3: 286-290, 1983.
- 75 - MAULT JR; DECHERT RE; BATERTT RH; SWARTZ RD & FERGUSON SK. Oxygen consumption during hemodialysis for acute renal failure. **Trans Am Soc Artif Organs** 28: 510-513, 1982.
- 76 - SOOP M; FORSBERG E; THORNE A & ALVESTRANDA. Energy expenditure in postoperative multiple organ failure with acute renal failure. **Clin Nephrol** 31: 139-145, 1989.
- 77 - HASSELGREN PO; PEDERSEN P; SAX HC; WARNER BW & FISCHER JE. Current concepts of protein turnover and aminoacid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. **Arch Surg** 123: 992-999, 1988.
- 78 - CIANCIARUSO B; BELLIZZI V; NAPOLI R; SACCÁ L & KOPPLE JD. Hepatic uptake and release of glucose, lactate and amino acids in acutely uremic dogs. **Metabolism** 40: 261-269, 1991.
- 79 - HORL WH & HEIDLAND A. Enhanced proteolytic activity-cause of protein catabolism in acute renal failure. **Am J Clin Nutr** 33: 1423-1427, 1980.
- 80 - ANDREWS PM & CHUNG EM. High dietary protein regimens provide significant protection from mercury nephrotoxicity in rats. **Toxicol Appl Pharmacol** 105: 288-304, 1990.
- 81 - CLARK AS & MITCH WE. Muscle protein turnover and glucose uptake in acutely uremic rats. **J Clin Invest** 58: 39-47, 1975.
- 82 - DRUML W; LAGNER K; WIDHALM G; KLEINBERGER G & LENZ K. Lipid metabolism in acute renal failure. **Kidney Int** 16: 139-142, 1983. Suppl.
- 83 - PIETREK J; KOKOT F & KUSHA J. Serum 25-hydroxvitamin D and parathyroid hormone in patients with acute renal failure. **Kidney Int** 13: 178-185, 1978.
- 84 - HSU CH; PATEL S; YOUNG EW & SIMPSON RV. Production and metabolic clearance of calcitriol in acute renal failure. **Kidney Int** 33: 530-535, 1988.
- 85 - KOPPLE JD; SWENDSEID ME; SHINABERGER JH & UMEZAWA CY. The free and bound amino acid removed by hemodialysis. **Trans Am Soc Artif Intern Organs** 14: 309-313, 1973.
- 86 - MITCH WE & WILMORE DW. Nutritional considerations in the treatment of acute renal failure. In: BRENNER BM & LAZARUS JM. **Acute renal failure**, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 743-765, 1988.
- 87 - DIAZ-BUXO JA. Clinical use of peritoneal dialysis. In: NISSENSON AR; FINE RN & GENTILE DE. **Clinical dialysis**, 3rd ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, p. 377-425, 1995.
- 88 - OWE Jr. WF & LAZARUS JM. Dialytic management of acute renal failure. In: LAZARUS M & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 487-525, 1993.
- 89 - ULDALL R. Vascular access for continuous renal replacement therapy. **Semin Dial** 9: 93-97, 1996.
- 90 - ROMÃO Jr. JE. Membranas biocompatíveis no tratamento dialítico da insuficiência renal aguda. **J Bras Nefrol** 18: 56-58, 1996.
- 91 - CONGER J. Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? **Semin Dial** 3: 146-148, 1990.
- 92 - KAPLAN AA; PAGANINI EP & BOSCH JP. Effect of the dialysis membrane in acute renal failure. **N Engl J Med** 332: 961-964, 1995.
- 93 - SIGLER MH & TEEHAN BP. Continuous renal replacement therapy. In: NISSENSON AR; FINE RN & GENTILE DE. **Clinical dialysis**, 3rd ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, p. 907-926, 1995.
- 94 - KJELLSTRAND CM; BERKSETH RO & KLINKMAN H. Treatment of acute renal failure. In: SCHRIER RW & GOTTSCHALK CW. **Diseases of the kidney**, 4th ed., Little Brown, Boston, p. 1501-1540, 1988.
- 95 - WILMORE DW. Energy requirements for maximum nitrogen retention. In: GREEN HL; HALLIDAY MA & MUNRO HN, eds. **Symposium on Amino Acid Metabolism**. Chicago, American Medical Association, p. 47, 1977.