

Injúria Renal Aguda: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico

Acute Kidney Injury: epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management

DOI:10.34117/bjdv9n3-057

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 07/03/2023

Vitor Cardoso dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, S/N, Itaúna - MG

E-mail: cardosov477@gmail.com

Aline Aziz Alexandre Pozza

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: alineaziz.az@gmail.com

Laura Portela Alves

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: portelalaura96@gmail.com

Letícia de Oliveira Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: oliveira.leticia67@gmail.com

Letícia Diniz Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: leticiadinizs39@gmail.com

Luíza Israel Silva Assunção

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: luiza.israel@hotmail.com

Luiza Menezes Martins Cordeiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: luizammcordeiro@gmail.com

Nathália Paim Morais

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: nathaliapaimm@gmail.com

Maria Clara Miranda Lino

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: mariacmlino@gmail.com

Mariana de Sena Milagres Signorelli

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: mari.signorelli01@gmail.com

RESUMO

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma doença cujas principais causas são as doenças primárias, mas também pode ser resultado de terapias medicamentosas e procedimentos médicos. O aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional, juntamente com maior incidência de condições comórbidas, principalmente Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), pode levar ao desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC) e, por conseguinte, ao desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA). Quanto à epidemiologia, a incidência de IRA é difícil de avaliar devido à falta de consenso em torno de sua definição. É importante que se estabeleça uma definição padrão para que possamos ter uma melhor compreensão da magnitude do problema. A incidência de infecções hospitalares depende de fatores como idade, sexo, comorbidades e local de internação dentro do hospital. Em países desenvolvidos, a incidência varia de 3 a 18,3%, enquanto em países menos desenvolvidos é de 21%. A IRA tem diversos subtipos que são importantes para identificar o prognóstico, as opções terapêuticas, as causas e outras condições associadas. Quanto às manifestações clínicas, incluem distúrbios neurológicos, cardiovasculares, respiratórios, hepáticos, digestivos, cutâneos e de mucosas e renais. O diagnóstico da IRA é feito com base na concentração sérica de creatinina ou na diminuição do débito urinário, para que o tratamento e prognóstico sejam melhores. Já a abordagem terapêutica, depende de vários fatores, incluindo idade, comorbidades crônicas, DRC subjacente, estágio e duração do episódio e gravidade da recuperação renal. Quanto mais grave, maior o risco de desfechos ruins. Para prevenir as IRA, é necessário realizar o manejo de fatores de risco modificáveis, como a retirada de medicamentos nefrotóxicos, o controle adequado de comorbidades pré-existentes, o controle precoce do foco infeccioso em casos de sepse, entre outros.

Palavras-chave: diagnóstico, fisiopatologia, Injúria Renal Aguda, lesão renal, tratamento.

ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is a disease whose main causes are primary diseases, but it can also be the result of drug therapies and medical procedures. The increase in life expectancy and consequent population aging, together with a higher incidence of comorbid conditions, mainly Diabetes Mellitus (DM) and Systemic Arterial Hypertension (SAH), can lead to the development of Chronic Kidney Disease (CKD) and, therefore, to development of Acute Renal Failure (ARF). As for epidemiology, the incidence of ARI is difficult to assess due to the lack of consensus around its definition. It is important to establish a standard definition so that we can have a better understanding of the magnitude of the problem. The incidence of nosocomial infections depends on factors such as age, sex, comorbidities and place of admission within the hospital. In developed countries, the incidence ranges from 3 to 18.3%, while in less developed countries it is 21%. ARI has several subtypes that are important to identify the prognosis, therapeutic options, causes and other associated conditions. As for the clinical manifestations, they include neurological, cardiovascular, respiratory, hepatic, digestive, cutaneous, mucous and renal disorders. The diagnosis of AKI is based on the serum creatinine concentration or the decrease in urinary output, so that the treatment and prognosis are better. The therapeutic approach depends on several factors, including age, chronic comorbidities, underlying CKD, stage and duration of the episode, and severity of renal recovery. The more severe, the greater the risk of poor outcomes. To prevent ARIs, it is necessary to manage modifiable risk factors, such as withdrawal of nephrotoxic drugs, adequate control of pre-existing comorbidities, early control of the infectious focus in cases of sepsis, among others.

Keywords: Acute Kidney Injury, diagnosis, kidney damage, pathophysiology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

Doenças primárias são as principais causas de Injúria Renal Aguda (IRA), mas com o avanço da medicina, a etiologia dessa doença se tornou multifatorial. Com o aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional, pode ser observado um aumento na incidência de condições comórbidas - em particular Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Isso também pode levar ao desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC), que por si só já é um fator de risco para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA). A IRA pode ser classificada em três categorias anatômicas: pré-renal; renal (intrarrenal ou intrínseca) e pós renal. O diagnóstico precoce e a abordagem clínica adequada são fundamentais para um tratamento bem-sucedido (CLETO-YAMANE, T. L., 2019, CHANG-PANESSO, M. 2021).

Quanto à epidemiologia, sua incidência é variável devido à falta de consenso sobre a sua definição, o que dificulta a avaliação de sua magnitude. Há necessidade de uma definição padrão para a IRA. Essa incidência varia de 3 a 18,3% em países desenvolvidos e de 21% em países menos desenvolvidos, dependendo da idade, do sexo, das comorbidades e do local de internação do paciente (WEISS et al., 2019). Em relação à fisiopatologia, os fatores de risco para a IRA incluem medicamentos, doenças pré-existentes, alterações hemodinâmicas e envelhecimento renal (CHANG-PANESSO, 2021). A fisiopatologia da IRA é considerada heterogênea, complexa e de explicação e entendimento insuficientes. A sepse é a etiologia mais comum e pode levar à interação de vias fisiopatológicas, o que torna o tratamento individualizado. O tratamento da IRA deve incluir não apenas o tratamento das alterações fisiopatológicas, mas também o tratamento das doenças subjacentes que possam estar afetando a forma de apresentação da IRA (PICKKERS et al., 2021, PROWLE et al., 2021).

Assim sendo, a IRA é uma condição que tem efeitos sobre a saúde dos rins. O objetivo da autorregulação renal é manter a TFG, ou seja, o fluxo sanguíneo para preservar a perfusão renal (WEISS et al., 2019). A função renal é determinada pela análise dos biomarcadores creatinina sérica e débito urinário, permitindo identificar possíveis acometimentos renais que podem levar a desfechos negativos a curto prazo. As manifestações clínicas são diversas: distúrbios neurológicos, cardiovasculares, respiratórios, hepáticos, digestivos, cutâneos e de mucosas e renais (REIS, 2020). A investigação inicial da IRA baseia-se na realização de uma anamnese e um exame físico detalhado. Realizado com base na concentração sérica de creatinina ou na diminuição do débito urinário, para que o tratamento de suporte possa ser aplicado e o prognóstico seja melhor (PICKKERS et al., 2021). Ferramentas de estratificação de risco são ferramentas importantes que permitem a interpretação dos biomarcadores em contexto clínico. Por exemplo, os biomarcadores de IRA têm maior sensibilidade e especificidade em pacientes com alta probabilidade pré-teste, mas perdem esses benefícios se forem verificados indiscriminadamente (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

Ademais, o tratamento da IRA envolve uma abordagem multifatorial, que leva em consideração fatores como idade, comorbidades crônicas e doenças renais subjacentes. O risco aumenta à medida que a gravidade do caso aumenta, portanto, é importante identificar e tratar precocemente os sinais de IRA para reduzir o risco de desfechos ruins. A abordagem atual da IRA inclui identificação e tratamento de causas associadas à doença, como depleção de volume, hipotensão, uso de medicações nefrotóxicas e

obstrução do trato urinário, removendo potenciais insultos renais e implementando medidas de suporte para manter o equilíbrio de eletrólitos, fluidos e ácido-base (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO, 2020). Por fim, embora não existam medicamentos ou terapias específicas para reverter ou prevenir lesões renais, novos estudos estão sendo realizados para explorar as possíveis estratégias de TRS, fluidos intravenosos variados para a reposição volêmica e pré-condicionamento isquêmico remoto (DJORDJEVIĆ, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à injúria renal aguda, sobretudo os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *acute kidney injury, treatment, management e diagnosis*. Foram encontrados 868 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 21 artigos pertinentes à discussão.

4 ETIOLOGIA

De forma geral, estudos apontam doenças primárias como as principais causas relacionadas ao aparecimento da Injúria Renal Aguda (IRA). Entretanto, entende-se, também, que com o avanço de terapias medicamentosas e procedimentos médicos, a etiologia da IRA passou a ser considerada multifatorial. Não raro e, principalmente em ambientes hospitalares de maior complexidade como em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o mesmo paciente esteja exposto a diversos tipos de tratamentos, aumentando as chances de lesão renal (CLETO-YAMANE, T. L., 2019).

Diante disso, com o aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional, a maior incidência de condições comórbidas, principalmente Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), pode levar ao desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC) - doença que por si só já é

fator de risco para o desenvolvimento de IRA. Somado a isso, as nefrotoxinas e o estresse oxidativo secundário ao uso de determinados fármacos são responsáveis por uma grande porcentagem dos casos de IRA em idosos. Como exemplo, podemos citar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) - medicamentos amplamente utilizados na prática clínica e que reduzem a perfusão capilar glomerular e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (CHANG-PANESSO, M. 2021).

É importante destacar que a Insuficiência Renal Aguda não pode ser considerada lesão de órgão singular, uma vez que pode representar danos em órgãos distantes, como é o caso do pulmão, coração e órgãos do trato gastrointestinal (GUMBERT, S. D., 2020).

No que se diz respeito tanto às questões conceituais como aos aspectos diagnósticos, a IRA pode ser classificada em três categorias anatômicas: pré-renal; renal (intrarrenal ou intrínseca) e pós renal. O evento precipitante da IRA pré-renal (referente a aproximadamente 60 a 70% dos casos) é a hipoperfusão - evento que pode ocorrer de forma secundária à redução do volume extracelular ou em estados patológicos, em que o fluido extracelular é normal, mas há diminuição do volume arterial efetivo. Tais casos podem ser vistos na sepse, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e na cirrose avançada (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020, GUMBERT et al., 2020, GIST et al., 2022).

Já as causas da IRA renal (referente a aproximadamente 25 a 40% dos casos) são variadas e podem envolver qualquer porção do néfron e do interstício renal e são classificadas de acordo com seu sítio primário de lesão. Alguns dos insultos que afetam a função hepática e podem evoluir para a IRA são: doenças autoimunes, infecção por hepatite B e infecção por hepatite C (GUPTA, K., 2021). Por fim, a IRA pós-renal (referente a aproximadamente 5 a 10% dos casos) pode ocorrer nos quadros de obstrução bilateral do fluxo urinário ou em pacientes com apenas um rim quando o único trato do fluxo urinário é obstruído (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020, GUMBERT et al., 2020)

5 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de IRA é um dado bastante variável devido à ausência de um consenso sobre a definição da condição, situação que dificulta a avaliação de sua magnitude e reforça a necessidade de uma definição padrão para a IRA. Sendo assim, em 2004 foi criada a primeira definição padronizada e, após modificações, atualmente a classificação KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome), publicada em 2012, é reconhecida mundialmente e amplamente utilizada (CLETO-YAMANE et al., 2019). A incidência é influenciada por fatores como idade, sexo, comorbidades e local de

internação do paciente dentro do hospital, variando de 3 a 18,3% em países desenvolvidos e de 21% em países menos desenvolvidos (WEISS et al., 2019, CHANG-PANESSO, 2021).

A IRA é uma condição comum encontrada em contexto de terapia intensiva e está relacionada com expressiva morbidade e mortalidade, além de demandar grande recurso financeiro para o tratamento. Doença renal crônica, doença renal em estágio terminal ou comprometimento funcional renal são exemplos de morbidades encontradas a curto e longo prazo em pacientes após recuperação de uma injúria renal aguda (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020). Dentro do ambiente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), as etiologias mais comuns de IRA são sepse, cirurgia cardíaca, insuficiência hepática aguda, hipertensão intra-abdominal, síndrome hepatorenal, malignidade e síndrome cardiorrenal (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

A IRA possui diversos sub-fenótipos e sua identificação é fundamental para determinar o prognóstico e as opções terapêuticas, bem como as causas e outras condições que possam estar associadas (GIST et al., 2022). Em comparação aos adultos, crianças com IRA evoluem com necessidade de maior tempo de hospitalização, internação em UTI e uso de suporte ventilatório invasivo (CLETO-YAMANE et al., 2019). A taxa de mortalidade em pacientes pediátricos de 0 a 12 anos que evoluíram com necessidade de diálise após IRA foi de 53,3%, no Brasil. Pacientes no período neonatal obtiveram taxa de mortalidade ainda maior (CLETO-YAMANE et al., 2019). O risco de mortalidade aumenta em pacientes com maior tempo de internação, submetidos à ventilação mecânica, diálise e com hipoalbuminemia. A incidência de LRA diagnosticada pelo critério pRIFLE, em pacientes pediátricos, foi de 11,4%. Em contrapartida, pacientes diagnosticados pelos critérios do KDIGO foi de 12,2% (CLETO-YAMANE et al., 2019).

Desde o surgimento da COVID-19, observou-se a ocorrência de IRA em 30% dos pacientes hospitalizados em decorrência da infecção viral, sendo a complicação extrapulmonar mais comum identificada no grupo de pacientes acometidos e relacionada com maior mortalidade. Também foi avaliado que os pacientes em uso de ventilação invasiva obtiveram maior risco de evoluir com IRA. Acredita-se que a patogênese entre as condições seja multifatorial e, apesar de não totalmente esclarecida, existam mecanismos de lesão renal direta e indiretamente, como anormalidades hemodinâmicas, hipoxemia e tempestade de citocinas (ADAMCZAK; SURMA; WIĘCEK, 2022).

6 FISIOPATOLOGIA

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da IRA incluem medicações, comorbidades prévias, mudanças hemodinâmicas e envelhecimento intrínseco do rim (CHANG-PANESSO, 2021). Porém, os estudos disponíveis que retratam a fisiopatologia da IRA, se resumem em relacionar apenas uma única causa aos danos renais, sendo que na prática clínica é comum encontrar etiologias multifatoriais que se associam aos processos inflamatórios, nefrotoxicidade e presença de lesões, as quais danificam a microcirculação renal e o aporte de oxigênio. Ou seja, a fisiopatologia da IRA é considerada heterogênea, complexa e de explicação e entendimento insuficientes. Em algumas situações se observa a sobreposição de vias fisiopatológicas, transformando o tratamento em uma demanda individualizada, sendo que essa interação é mais observada na sepse, considerada a etiologia mais comum de IRA em pacientes graves. Essa necessidade de tratamento individualizado, em alguns casos, pode justificar em certo grau possíveis falhas nos ensaios clínicos (PICKKERS et al., 2021, PROWLE et al., 2021).

Além de apresentar uma fisiopatologia complexa, é necessário levar em consideração a presença de doenças subjacentes que podem afetar a forma de apresentação da IRA. Ao desconsiderar a doença intrínseca do rim específica, é constatado que a patologia pode apresentar uma variação que inclui desde a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), até necrose tubular franca. O surgimento de mudanças hemodinâmicas locais ou sistêmicas acontece por meio de lesão tubular reversível ou estresse, que se relaciona com a diminuição da TFG (PICKKERS et al., 2021). Se tratando de IRA pós-operatória, é observado alguns mecanismos em comum para o surgimento dessa patologia, dentre eles estão algumas causas físicas que incluem obstrução, estresse oxidativo, fatores inflamatórios e vasoconstrição; também é habitual a presença de lesão de reperfusão e nefrotoxinas endógenas ou exógenas (PROWLE et al., 2021).

A IRA abrange diversos sub-fenótipos que podem ser manifestados em ambiente hospitalar, como o uso de medicamentos nefrotóxicos, cirurgia cardíaca e sepse. Em relação à nefrotoxicidade, foi certificado que algumas drogas como os aminoglicosídeos, vancomicina e anfotericina B, possuem ligação direta com o efeito nefrotóxico, contribuindo para o desenvolvimento de necrose tubular aguda nos pacientes (GIST et al., 2022). Em relação à IRA associada à sepse, constata-se uma resposta desequilibrada do sistema imune à infecção em vigência. Na IRA séptica são observadas modificações

na microcirculação renal (shunts), as quais ocasionam em uma diminuição da perfusão nos glomérulos, em contrapartida, há maior perfusão renal global. A baixa ocorrência de necrose tubular aguda nas análises histológicas da IRA séptica, corroborou para esse fenômeno. Atualmente, as evidências mostram que esse é um distúrbio complexo e que determinados fatores fazem com que essa patologia seja multifatorial, por englobar as alterações de fluxo sanguíneo macro e micro circulatório, além de distúrbios inflamatórios e metabólicos (REIS, 2020, GIST et al., 2022).

Ademais, o rim é considerado um órgão de atividade metabólica intensa, sendo assim, algumas vias metabólicas têm sido estudadas para melhor entendimento da fisiopatologia dessa doença. Uma delas que têm recebido destaque atualmente, é a via que envolve o mau funcionamento mitocondrial e dano do metabolismo energético, em decorrência da falha de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e reprogramação metabólica. O NAD⁺ é essencial para o metabolismo energético, sendo que a diminuição do mesmo tem sido constatada em pacientes que desenvolveram IRA em um contexto pós-cirúrgico cardíaco. Além disso, em um ensaio clínico randomizado de fase 1, observou-se um precursor do NAD⁺, que foi responsável pela diminuição dos níveis de creatinina no pós-operatório; porém um estudo maior se encontra em andamento (PICKKERS et al., 2021). Já a reprogramação metabólica, possui relação com a baixa do suprimento de oxigênio e substrato, sendo essa, uma resposta da modificação da fosforilação oxidativa em produção de energia diminuída, via glicólise. A separação entre estrutura e função, caracteriza a IRA e pode ter associação com a perda da integridade celular, que ocorre devido a mecanismos de sobrevivência celular, que inclui a redução de função não vitais, como a diminuição de espécies reativas de oxigênio (PICKKERS et al., 2021).

7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A IRA é uma enfermidade clínica ampla que está presente em todos os espectros de idade e impacta tanto a estrutura orgânica como a funcionalidade dos rins. Em condições de normalidade, a perfusão renal é mantida a partir de uma autorregulação, que tem como objetivo manter a TFG suficiente para preservar a perfusão do órgão, como o fluxo de sangue na circulação sistêmica (WEISS et al., 2019).

A função renal é estabelecida a partir do valor de creatinina sérica e do débito urinário. A partir da análise desses biomarcadores, é possível determinar um provável acometimento renal e inferir potenciais desfechos negativos a curto prazo, como

hipervolemia, distúrbios ácido-base e disfunção do sistema imunológico (REIS, 2020). Em pacientes cujo balanço hídrico é positivo, isto é, quando o acúmulo de líquido ultrapassa a razão de 5% da massa corporal, o acometimento de múltiplos sistemas é presumível. As manifestações clínicas são diversas: distúrbios neurológicos (déficit cognitivo, delirium); cardiovasculares (distúrbios de condução, diminuição do inotropismo, disfunção diastólica); respiratórios (redução de trocas gasosas e da complacência pulmonar); hepáticos (colestase, redução da produção de proteínas); digestivos (síndrome de má absorção, íleo paralítico); cutâneos e de mucosas (dificuldade de cicatrização, infecções, lesões por pressão); e renais (aumento da pressão intersticial, redução da perfusão renal, retenção de água e sódio, e síndrome compartimental renal) (REIS, 2020).

Quando analisada a ocorrência de IRA em pacientes pediátricos, é possível associar a doença a fatores como idade, dotação de néfrons e desenvolvimento renal de cada paciente. Dessa forma, as manifestações clínicas em neonatos e crianças tornam-se variáveis conforme a causa ou as condições clínicas concomitantes (GIST et al., 2022). Alguns pacientes tornam-se expostos à nefrotoxicidade de medicamentos quando hospitalizados, provocando vários mecanismos de lesão renal. Outras formas clínicas estão associadas a cirurgias neonatais por disfunção congênita, à fragilidade do neonato em detrimento a condição clínica de gravidade, presença de doença oncológica ou à desregulação imunológica adjunta à sepse (GIST et al., 2022).

Em comparação à população de jovens e adultos, a prevalência de IRA em pacientes idosos é ainda mais expressiva. Alguns fatores de risco que corroboram para essa maior susceptibilidade consistem em alterações hemodinâmicas relacionadas à idade (aumento progressivo da pressão arterial sistólica), comorbidades associadas (destacando-se Hipertensão, Aterosclerose e Diabetes Mellitus, que podem levar ao desenvolvimento de DRC), uso de determinados medicamentos nefrotóxicos, assim como alterações renais intrínsecas ao envelhecimento (Glomeruloesclerose, Atrofia Tubular e TGF reduzida, a título de exemplo) (CHANG-PANESSO, 2021).

8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da lesão renal aguda deve ser realizado de maneira precoce, de forma que o tratamento de suporte e o prognóstico sejam melhores. Atualmente o diagnóstico é baseado na concentração sérica de creatinina ou na diminuição do débito urinário (PEERAPORN RATANA et al., 2019). O grupo KDIGO propôs uma definição

de consenso e um sistema de estadiamento para a prática clínica (a definição KDIGO) que se baseia no aumento da creatinina sérica (Scr) em 7 dias e/ou na presença de oligúria, que permitiu a pesquisa mais rápida da IRA. Mas, o diagnóstico pelos critérios KDIGO devem ser interpretados no contexto clínico, visto que a urina também pode ser influenciada por fatores não renais e relacionados a taxa de filtração glomerular (PICKKERS et al., 2021).

Em relação à microscopia de urina, foi constatado que ela é muito específica, porém pouco sensível para detectar o agravamento da doença. Segundo o autor Peerapornratana et al., uma pontuação ≥ 3 teve sensibilidade e especificidade de 0,67 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,39–0,86) e 0,95 (IC 95%: 0,84–0,99). Dessa forma, concluiu-se que o sedimento urinário ajuda no estabelecimento da causa de IRA e em seu prognóstico, mas a sensibilidade para detectar a patologia e sua piora, é baixa (PEERAPORNATANA et al., 2019).

Os novos biomarcadores renais demonstram a presença de lesão renal, com o objetivo de identificar e tratar a IRA subclínica. Eles foram considerados superiores aos convencionais para diagnóstico precoce, prognóstico e estimativa de mortalidade. São eles: NGAL, TIMP-2, IGFBP7 e cistatina C. Esses marcadores são liberados nos túbulos, dessa forma, permitindo conclusões sobre os mecanismos da lesão e aspectos da função renal (WEISS et al., 2019).

Além disso, as ferramentas de estratificação de risco são importantes, pois permitem a interpretação dos biomarcadores em contexto clínico adequado. Como exemplo das troponinas cardíacas, os biomarcadores de IRA são úteis em pacientes com alta probabilidade pré-teste e perdem sensibilidade e especificidade caso eles sejam verificados de forma indiscriminada (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020). Uma das ferramentas é o teste de estresse de furosemida, que quando feito estima a gravidade da IRA. O paciente recebe 1,0 mg/kg de furosemida IV se não tiver feito uso prévio de furosemida e 1,5 mg/kg se exposto anteriormente. Um débito urinário inferior a 200 mL nas próximas duas horas demonstrou ter sensibilidade de 87% e especificidade de 84% para prever a progressão para LRA no estágio 3 (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

9 MANEJO TERAPÊUTICO

A IRA é uma síndrome complexa, heterogênea, tendo causas variadas, desde aquelas relativamente benignas, a exemplo da IRA pré e pós-renal, até a falência múltipla de órgãos, e por isso, o prognóstico e tratamento variam muito entre os pacientes e suas

respectivas formas de apresentação da doença. O manejo terapêutico da IRA vai depender de diversos fatores, como idade do paciente, comorbidades crônicas, DRC subjacente, estágio e duração de um episódio de IRA, grau de recuperação renal, e a chance de desfechos ruins aumentam de acordo com a gravidade. A abordagem atual da LRA inclui identificação e tratamento de causas associadas à doença, como depleção de volume, hipotensão, uso de medicações nefrotóxicas, obstrução do trato urinário, devendo ser feita a remoção de potenciais insultos renais, medidas de suporte para manter o equilíbrio de eletrólitos, fluidos e ácido-base (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO, 2020).

Porém, frequentemente, mesmo com o manejo ideal, as medidas iniciais não fornecem um controle seguro da homeostase, e os pacientes desenvolvem a LRA grave, tendo de ser instituída a terapia de substituição renal (TSR). Suas indicações baseiam-se principalmente no desenvolvimento de sintomas refratários ao uso de diuréticos, sobrecarga hídrica acompanhada de risco de vida, além de desequilíbrios solutos graves, junto a hipercalemia e acidose (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO, 2020). O critério clínico para iniciação da TSR é presença de anúria ≥ 6 h ou débito urinário ≤ 200 mL em 12h ou sobrecarga de volume, como edema pulmonar não responsivo a diuréticos e o critério laboratorial consiste na presença de hipercalemia $> 6,5$ mmol/L ou acidose metabólica com pH $< 7,2$ ou ureia > 30 mmol/L ou creatinina > 300 μ mol/L (DJORDJEVIĆ, 2021). Os pacientes com insuficiência hepática aguda, por exemplo, requerem TSR precoce, relativamente cedo no curso da LRA (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

No tratamento de pacientes muito graves o contexto clínico é muito importante, visto que a presença de sepse, falência de outros órgãos e desnutrição podem influenciar no resultado. Na suspeita de infecção ou sepse, o manejo consiste em administração de antibióticos, juntamente à identificação da fonte séptica, e ressuscitação volêmica apropriada, o que pode reduzir a mortalidade. Deve-se, no entanto, ter cautela com antimicrobianos possíveis nefrotóxicos, como a vancomicina quando combinada à piperacilina-tazobactam, aminoglicosídeos ou anfotericina B (MANRIQUE-CABALLERO; DEL RIO-PERTUZ; GOMEZ, 2021). A ressuscitação volêmica deve ser feita com cristaloides balanceados, com o objetivo de corrigir a hipovolemia intravascular sem causar uma sobrecarga de fluidos e complicações associadas, como um novo episódio ou progressão da LRA (PICKKERS et al., 2021). Soluções salinas devem ser abandonadas, visto que o uso de fluidos com alta concentração de cloreto aumenta o risco

de LRA. O aporte volêmico deve ser seguido da aplicação de agentes vasopressores, sendo a norepinefrina a droga de primeira escolha (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

Pacientes que desenvolvem a LRA em contextos perioperatórios, a exemplo de cirurgias cardíacas abertas, requerem alguns cuidados básicos no pós-operatório, sendo eles: evitar que haja baixo débito cardíaco através do uso de inotrópicos e reposição volêmica, prevenir hipotensão com controle de volume ideal e uso de vasopressores, em que se deve manter a pressão arterial média (PAM) > 60 mmHg, evitar uso de agentes nefrotóxicos e otimização do índice glicêmico, em que a glicemia deve estar < 6,1 mmol/L (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020). Alguns estudos demonstraram que o uso de soluções cristaloides balanceadas, que são protetores renais, e evitar soluções de amido reduzem as taxas de LRA. Além disso, a minimização do tempo da circulação extracorpórea e o uso de técnicas “off-bypass” estão associadas à redução da LRA causada por cirurgias cardíacas (DJORDJEVIĆ, 2021).

Na LRA associada à hipertensão intra-abdominal, com síndrome compartimental abdominal estabelecida, o tratamento de escolha é a laparotomia descompressiva contínua, apesar de sua alta morbidade. Algumas medidas menos invasivas para controlar a hipertensão intra-abdominal incluem sedação adequada para controlar o tônus da musculatura abdominal associada a bloqueio neuromuscular temporário, ou descompressão através de paracentese ou sucção nasogástrica (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020).

Em pacientes com LRA concomitante à cirrose hepática, a intervenção médica deve ser imediata e todos os fatores possivelmente contribuintes para a injúria renal devem ser reconhecidos. Caso o paciente faça uso de medicações anti-inflamatórias não esteróides, estas devem ser descontinuadas ou evitadas por completo, visto que são nefrotóxicas. Caso apresente sangramento gastrointestinal deve ser transfundido e na vigência de alguma infecção deve receber antibioticoterapia associada a suplementação de volume adequada. Em pacientes com estágio 2 ou 3 de LRA deve-se suspeitar de síndrome hepatorenal associada, a qual tem como critérios diagnósticos: ausência de melhora da creatinina após a retirada de todos os agentes nefrotóxicos e expansão volêmica com 1g/kg/24h por 48 horas. O tratamento do paciente em questão consiste em terapia vasoconstritora com terlipressina, noradrenalina octreotida ou midodrina, sendo a terlipressina aquela que possui evidências mais robustas de eficácia. O tratamento vasopressor deve ser feito junto a suplementação de albumina, para evitar perda de débito cardíaco ou de volume circulante efetivo. O objetivo da terapêutica é atingir uma meta de

1,5 mg/dL ou menos, com uma redução de pelo menos 50% da creatinina sérica (GUPTA et al., 2021).

Muito se discute a respeito do uso de diuréticos de alça (DA) no tratamento da LRA, entre eles, principalmente, a furosemida. Os DA são muito usados em medicina intensiva, visto que agem de forma a eliminar grandes quantidades de eletrólitos e água, mas com a condição de que os rins estejam capazes de realizar a filtração renal. Porém, a filtração glomerular está reduzida na LRA de diversas etiologias, por isso, até então os dados disponíveis de estudos prévios não suportam a ideia do uso de DA como uma terapia eficaz na IRA (PATSCHEAN et al., 2019)

Para os indivíduos sobreviventes a IRA, pode ser benéfico um monitoramento próximo da função renal e proteinúria, junto ao controle da pressão arterial, fatores de risco cardiovasculares e principalmente o risco substancial do desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) em estágio terminal ou agravamento de doença renal pré-existente (KOYNER; HAINES; BOUCHARD, 2020, CHANG-PANESSO, 2021). A educação do paciente também é fundamental, o qual deve ser ensinado a evitar uso de anti-inflamatórios não esteroidais, tomar medicações de uso contínuo em doses adequadas, evitar outros fatores de risco associados à nefrotoxicidade e acompanhar função renal de forma rigorosa (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO, 2020).

Por fim, conclui-se que até o presente momento não existem medicamentos ou terapêutica específica que previnam e tratem a LRA. Mais estudos são necessários para identificar intervenções que possam melhorar alterações renais intrínsecas que predisõem a LRA, ou terapias que possam aumentar a resposta de reparo renal ou diminuir o risco de progressão para DRC. Alguns agentes, no entanto, parecem promissores para o tratamento da LRA, porém ainda sem eficácia comprovada, como drogas baseadas em células, estresse mitocondrial, metabolismo celular, associadas a efeitos antioxidantes, apoptose, mecanismos de reparo e hemodinâmica sistêmica. Alguns destes estão progredindo em fases iniciais de ensaios clínicos (CHANG-PANESSO, 2021, PICKKERS et al., 2021).

10 FATORES DE RISCO

A IRA é uma condição médica que se relaciona intrinsecamente com um pior prognóstico e um aumento significativo na taxa de mortalidade. Devido seu grande impacto não só para o paciente como um todo, mas também, para o sistema de saúde, é de suma importância saber identificar os fatores de risco associados ao seu

desenvolvimento. Existe uma associação importante entre os mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco (CHANG-PANESSO, 2021). Os principais pilares ligados a fisiopatologia são inflamação, estresse oxidativo, hipoperfusão renal e uso agentes nefrotóxicos que se correlacionam diretamente com a presença de comorbidades (DM, HAS, DRC), idade avançada, desidratação e exposição a medicamentos potencialmente causadores de nefrotoxicidade, esses que se enquadram nos principais fatores de risco (LEE et al., 2018).

A relação entre o rim e coração é de grande importância para o entendimento dos fatores de risco associados à IRA. Cada vez mais tem sido demonstrado que o acometimento primário de um desses órgãos causa uma disfunção secundária do outro (DJORDJEVIĆ, 2021). Uma das principais associações são as alterações hemodinâmicas causadas pela HAS como, aumento da resistência vascular, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica que a longo prazo causam prejuízo do fluxo sanguíneo renal e, conseqüente, aumento da chance de ocorrência de eventos isquêmicos e resposta de reparo ineficaz (CHANG-PANESSO, 2021). O acometimento renal causa disfunção cardíaca por meio de diversos mecanismos como, sobrecarga hídrica, acúmulo de toxinas urêmicas, acidose metabólica e os desequilíbrios eletrolíticos, como hiper/hipocalemia, que em sua maioria afetam, principalmente, a contratilidade miocárdica podendo desencadear arritmia com risco de vida (GUPTA et al., 2021).

Um importante fator de risco modificável é o uso de drogas nefrotóxicas como, AINES, antibióticos (glicopeptídeos, aminoglicosídeos) e anti-hipertensivos (IECA, BRA). A associação entre o uso da polifarmácia e a idade avançada é estabelecida, diante disso, idosos são uma população de risco maior para o desenvolvimento da IRA. Com o avançar da idade a TFG tende a reduzir independente de doença renal associada, entretanto, sabe-se que a maior parte desse grupo populacional possui comorbidades como HAS, DRC e DM que, como, exposto anteriormente são importantes fatores de risco (CHANG-PANESSO, 2021). Uma outra droga bastante utilizada e associada ao desenvolvimento de IRA é o uso de contraste em procedimentos diagnósticos como, angiografia coronariana e tomografia computadorizada que causa uma patologia conhecida como nefropatia induzida por contraste (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO, 2020).

Os estados hiper inflamatórios são um importante fator de risco para o desenvolvimento da IRA Diante de uma resposta imunológica exacerbada, ocorre uma desregulação dos mecanismos fisiológicos podendo levar à um aumento na produção de

citocinas e mediadores inflamatórios que desencadeiam morte celular e lesão endotelial (ADAMCZAK; SURMA; WIĘCEK, 2022). O resultado desse processo se resume em intenso estresse oxidativo o que pode levar ao desenvolvimento de micro trombos intravasculares e isquemia. Etiologias importantes como COVID-19 e a sepse são exemplos que induzem inflamação sistêmica, podendo culminar em hipoperfusão intravascular e, conseqüentemente, diminuição do aporte sanguíneo renal (PETEJOVA et al., 2020). Pacientes portadores de comorbidades pré-existentes como, DRC, HAS e DM possuem um estado inflamatório basal e que ao ser submetido a uma sobrecarga são mais susceptíveis a sofrer com aumento rápido de biomarcadores trombóticos diretamente relacionados ao desenvolvimento da IRA (VIJAYAN et al., 2021).

Reconhecer os fatores de risco da IRA tem como principal objetivo a detecção precoce do comprometimento da função renal e prevenção da progressão para uso da terapia renal substitutiva. Pacientes com risco de IRA precisam ser rastreados de forma precoce otimizando o prognóstico e os desfechos clínicos para esses pacientes (POSTON; KOYNER, 2019).

11 PROGNÓSTICO E PREVENÇÃO

A IRA é um quadro grave com alta morbimortalidade a curto prazo, afetando também o prognóstico de longo prazo (PICKKERS et al., 2021). Hipervolemia, uremia, desequilíbrio eletrolítico, distúrbios ácido-base e disfunção imunológica são exemplos de possíveis desfechos agudos. A longo prazo pode haver a piora de quadros de DRC pré-existentes, maior taxa de readmissão hospitalar e piora da qualidade de vida do indivíduo (DJORDJEVIĆ, 2021). Pacientes internados em UTI com quadro de LRA em necessidade de TRS possuem prognóstico ruim, podendo alcançar taxas de mortalidade em curto prazo que ultrapassam 50%, e indivíduos com episódios prévios desse tipo de lesão possuem maiores taxas de mortalidade em até 10 anos após o evento quando comparados à população geral (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020, REIS, 2020). Há evidências que sugerem que o prognóstico é individualizado de acordo com a implementação de cuidados pós-IRA, principalmente em pacientes com creatinina aumentada, recuperação renal incompleta ou lenta e proteinúria. Há a sugestão de monitoramento da função renal e proteinúria, da pressão arterial e da triagem de outros fatores que aumentem o risco cardiovascular para estabelecer os cuidados necessários, e estão sendo estudadas intervenções específicas que influenciem no prognóstico, como a educação do paciente e o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

(SRAA), havendo indicações de melhora em termos de mortalidade e progressão de DRC (KOYNER; HAINES; BOUCHARD, 2020).

O prognóstico será afetado por fatores variados por ser uma complicação de etiologia multifatorial. Em casos de LRA em pacientes com insuficiência respiratória, a mortalidade aumenta de 2 a 3 vezes, principalmente pelo fato de um quadro ser fator de risco para o desenvolvimento do outro. Já quando a lesão está associada a insuficiência hepática aguda, observa-se maiores taxas de necessidade de TRS precoce e risco adicional de desenvolvimento de edema cerebral (GRIFFIN; LIU; TEIXEIRA, 2020). Outro fator que impacta no prognóstico é a idade do paciente, já que idosos possuem maior susceptibilidade a desenvolver LRA e menor capacidade de reparação renal após o episódio, muitas vezes evoluindo com DRC (CHANG-PANESSO, 2021). As crianças com LRA, por sua vez, apresentam mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes em diálise, além de apresentarem maior tempo de internação em unidades intensivas e maior necessidade de introdução de ventilação mecânica, podendo também progredir com DRC (CLETO-YAMANE et al., 2019). Já no pós-operatório de cirurgias cardíacas com o desfecho de LRA grave e necessidade de TRS, a mortalidade em 60 dias ultrapassa 50%, indicando também mau prognóstico (DJORDJEVIĆ, 2021).

Em geral, para a prevenção das IRA, é necessário o manejo de fatores de risco modificáveis, como a retirada de medicamentos e agentes nefrotóxicos, o controle adequado de comorbidades pré-existentes, o controle precoce do foco infeccioso em quadros de sepse, dentre outros (PEERAPORNATANA et al., 2019, DJORDJEVIĆ, 2021). Existem algumas recomendações para a prevenção da LRA que são classificadas de acordo com a força de evidência e subjetividade. A substituição do uso de solução salina 0,9% por soluções hipotônicas como o Ringer lactato para o restabelecimento da volemia é recomendado fracamente e tem baixa força de evidência. O uso de diuréticos de alça para impedir um balanço hídrico positivo, por sua vez, é recomendado fracamente e com muito baixa força de evidência. Para a prevenção de lesão em pacientes previamente hipertensos que evoluíram com choque séptico, é fortemente recomendado que o alvo da pressão arterial média seja entre 80 e 85 mmHg. Além disso, há fortes evidências de que o uso de estatinas no pós-operatório de cirurgias cardíacas não previne LRA, sendo o seu uso contraindicado (REIS, 2020).

Em relação à prevenção das lesões renais após cirurgias cardíacas, além da retirada de fatores de riscos modificáveis, o uso de inotrópicos e reposição volêmica para melhorar o débito cardíaco, a prevenção da hipotensão e da hiperclôremia, o suporte

nutricional adequado e a manutenção da glicemia $< 6,1$ mmol/L mostraram-se eficazes. Há estudos que exploram o uso do ácido ascórbico intravenoso no perioperatório, o uso de esteroides para modulação da resposta inflamatória, o de bicarbonato de sódio para alcalinização da urina como efeito renoprotetor e os efeitos da atuação do manitol, mas eles não alcançaram relevância estatística na prevenção da IRA (GUMBERT et al., 2020). Via de regra, faltam recursos eficazes para a prevenção e reversão de lesões renais, ainda não existindo medicamentos e terapias que possibilitem esse cenário, entretanto, já estão sendo realizados novos estudos que exploram estratégias de TRS, fluidos intravenosos variados para a reposição volêmica e pré-condicionamento isquêmico remoto (DJORDJEVIĆ, 2021).

12 CONCLUSÃO

Sabe-se que a IRA ocorre devido às doenças primárias, porém, a etiologia dessa doença se tornou multifatorial. Dentre os principais fatores associados, à incidência de comorbidades como, Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), influenciam o desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC) e, conseqüentemente, o desenvolvimento de IRA. A patologia apresenta diversas manifestações clínicas, distúrbios neurológicos, respiratórios, cardiovasculares, digestivos, hepáticos, cutâneos e de mucosas e renais. Diante disso, faz-se necessário uma coleta de uma anamnese completa e exame físico bem feitos. lança-se mão de exames com base na concentração sérica de creatinina ou na diminuição do débito urinário, com o intuito do suporte ser aplicado e o prognóstico ser melhor. Ademais, o tratamento da IRA deve abranger não apenas o tratamento das alterações fisiopatológicas, mas também das doenças subjacentes associadas. Sendo assim, é notória a necessidade de mais estudos, almejando melhores técnicas terapêuticas, com intuito de reduzir as complicações e mitigar a progressão da IRA.

REFERÊNCIAS

- ADAMCZAK, M.; SURMA, S.; WIĘCEK, A. **Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment.** *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 31, n. 3, p. 317–326, 25 jan. 2022.
- CHANG-PANESSO, M. **Acute kidney injury and aging.** *Pediatric Nephrology*, v. 36, n. 10, p. 2997–3006, 7 jan. 2021.
- CLETO-YAMANE, T. L. et al. **Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics.** *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 41, n. 2, p. 275–283, jun. 2019.
- DJORDJEVIĆ, A. **Acute Kidney Injury after Open-Heart Surgery Procedures.** *Acta Clinica Croatica*, 2021.
- GIST, K. M. et al. **Subphenotypes of acute kidney injury in children.** *Current Opinion in Critical Care*, v. 28, n. 6, p. 590–598, 28 set. 2022.
- GRIFFIN, B. R.; LIU, K. D.; TEIXEIRA, J. P. **Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020.** *American Journal of Kidney Diseases*, v. 75, n. 3, p. 435–452, mar. 2020.
- GUMBERT, S. D. et al. **Perioperative Acute Kidney Injury.** *Anesthesiology*, v. 132, n. 1, p. 180–204, 1 jan. 2020.
- GUPTA, K. et al. **Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 26, p. 3984–4003, 14 jul. 2021.
- KOYNER, J. L.; HAINES, R. W.; BOUCHARD, J. **Individualized acute kidney injury after care.** *Current Opinion in Critical Care*, v. 26, n. 6, p. 581–589, 6 out. 2020.
- LEE, S. A. et al. **Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review.** *American Journal of Kidney Diseases*, v. 72, n. 6, p. 846–856, dez. 2018.
- MANRIQUE-CABALLERO, C. L.; DEL RIO-PERTUZ, G.; GOMEZ, H. **Sepsis-Associated Acute Kidney Injury.** *Critical Care Clinics*, v. 37, n. 2, p. 279–301, abr. 2021.
- MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, J.; MAŁYSZKO, J. **Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality.** *Polish Archives of Internal Medicine*, 19 maio 2020.
- PATSCHAN, D. et al. **Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification.** *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 44, n. 4, p. 457–464, 2019.
- PEERAPORN RATANA, S. et al. **Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment.** *Kidney International*, v. 96, n. 5, p. 1083–1099, nov. 2019.

PETEJOVA, N. et al. **Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents—Pathophysiology and Biomarkers—A Review.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 19, p. 7115, 26 set. 2020.

PICKKERS, P. et al. **Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management.** *Intensive Care Medicine*, v. 47, n. 8, p. 835–850, 2 jul. 2021.

POSTON, J. T.; KOYNER, J. L. **Sepsis associated acute kidney injury.** *BMJ*, p. k4891, 9 jan. 2019.

PROWLE, J. R. et al. **Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative.** *Nature Reviews Nephrology*, v. 17, n. 9, p. 605–618, 11 maio 2021.

REIS, T. **Acute kidney injury.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, n. suppl 1, p. s68–s74, 2020.

VIJAYAN, A. et al. **Recovery after Critical Illness and Acute Kidney Injury.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, n. 10, p. 1601–1609, out. 2021.

WEISS, R. et al. **Acute Kidney Injury.** *Deutsches Ärzteblatt international*, 6 dez. 2019.