



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE: ANÁLISE DO
DESEMPENHO PROGNÓSTICO EM PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Kátia de Macêdo Wahrhaftig

Salvador-Bahia
Brasil
2012



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE: ANÁLISE DO DESEMPENHO PROGNÓSTICO EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Kátia de Macêdo Wahrhaftig

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza

Salvador-Bahia
Brasil
2012

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca da EBMSP

W136 Wahrhaftig, Kátia de Macêdo.
Classificação de RIFLE: análise do desempenho prognóstico em
pacientes criticamente enfermos . / Kátia de Macêdo Wahrhaftig. –
Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2012.

102 f.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde Humana) – Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2012.

Orientação: Profº. Drº. Carlos Alfredo Marcílio de Souza.

1. Lesão renal aguda. 2. Unidade de Terapia Intensiva - UTI.
3. Classificação de RIFLE. 4. APACHE II.
5. Índice da gravidade da doença. 6. Mortalidade. I. Título.

CDU: 616.61

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

HE - Real Sociedade Espanhola de Beneficência.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios do autor

EQUIPE

Kátia de M. Wahrhaftig – Médica Nefrologista e Intensivista, mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências.

Carlos Alfredo Marcílio de Souza – Médico Nefrologista Doutor em Medicina e Saúde Humana. Professor Adjunto da EBMSP, orientador.

Luís Cláudio Lemos Correia – Médico Cardiologista, Doutor em Medicina e Saúde Humana. Professor Adjunto da EBMSP, participou da supervisão e da correção das análises estatísticas.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, que a cada dia de minha vida me deu forças para nunca desistir.

Ao Departamento de Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e saúde Pública (EBMSP), pelo apoio á minha participação no mestrado.

A meu orientador, Prof.Dr. Carlos Marcílio, por seu exemplo, apoio e amizade.

Ao Prof. Dr. Luís Cláudio Correia, pela especial atenção nas revisões estatísticas e sugestões, fatores fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A todos os professores do mestrado que de alguma forma contribuíram para minha formação.

Aos colegas do mestrado pela amizade e companheirismo nesta jornada, em especial a amiga Denise Matias pelo apoio nos momentos difíceis.

Dedico este trabalho à minha mãe, Dilma, pelo incentivo, aos meus irmãos Alexandre e Mustar, exemplos de perseverança na busca do conhecimento apesar das dificuldades e a Cauê pelo companheirismo e pela paciência nos meus momentos mais difíceis.

*“Nenhuma grande vitória é possível
Sem que tenha sido precedida de
pequenas vitórias sobre nós
mesmos.”*

(L. M. Leonov)

SUMÁRIO

I RESUMO	14
II INTRODUÇÃO	15
III OBJETIVOS.....	18
IV REVISÃO DA LITERATURA	19
IV.1 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA	19
IV.1.1 Definição.....	19
IV.1.2 Epidemiologia	21
IV.2 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE.....	22
IV.2.1 Definição.....	22
IV.3 CONTROVÉRSIAS SOBRE O CRITÉRIO DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE	26
IV.3.1 Definição.....	26
IV.3.2 O critério da mudança no fluxo urinário	27
IV.3.3 A escolha da creatinina sérica basal	28
IV.3.4 Aspecto progressivo da lesão renal aguda.....	30
IV.3.5 Azotemiapré-renal.....	31
IV.3.6 Natureza e Sítio de origem.....	32
IV.4 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE AKIN.....	32
IV.4.1 Definição.....	32
IV.5 CONTROVÉRSIAS SOBRE OS CRITÉRIOS DA CLASSIFICAÇÃO DE AKIN ...	33
IV.5.1 Azotemia Pré-Renal.....	33
IV.5.2 O Período de Tempo de Observação (“tempo-janela”) e o valor da Creatina Sérica.....	33
IV.5.3 A Terapia Renal Substitutiva como critério de severidade.....	34
IV.6 ESCORES DE MORTALIDADE	35
IV.6.1 Considerações Gerais.....	35
IV.7- APACHE II (<i>ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION</i>) ...	36
V CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	38
V.1 DESENHO DO ESTUDO	38
V.2 LOCAL DO ESTUDO	38
V.3 AMOSTRA ESTUDADA	38
V.4 PROTOCOLO DO ESTUDO	39
V.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	41
V.6 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	42
V.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	43

	10
VI RESULTADOS.....	44
VII DISCUSSÃO	52
VII.1 FREQUÊNCIA DA LESÃO RENAL AGUDA	52
VII.2 VALOR PROGNÓSTICO INDEPENDENTE E INCREMENTAL DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE	53
VII. 3 ASPECTO PROGRESSIVO DA LESÃO RENAL AGUDA	55
VII.4 VALOR PROGNÓSTICO DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE máximo	56
VIII LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	59
IX CONCLUSÕES	61
X ABSTRACT	62
XI REFERÊNCIAS	63
XII ANEXOS	69
ANEXO I - FICHA DE AVALIAÇÃO.....	69
ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	72
ANEXO III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:.....	73
ANEXO IV – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	74
XIII PRODUÇÃO CIENTÍFICA	75
ARTIGO I - A CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE MELHORA O PODER PROGNÓSTICO DO ESCORE APACHE II NA DISCRIMINAÇÃO DA MORTALIDADE EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS?.....	75
ARTIGO II - CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE: ANÁLISE PROSPECTIVA DA ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS	94

LISTA DE ABREVIACÕES

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AUROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
df	<i>Degrees Freedom</i> (graus de liberdade)
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DU	Fluxo Urinário
ECG	Escala de Coma de glasgow
EP	Erro Padrão
GOF	<i>Goodness of-fit</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de Confiança
IIQ	Intervalo Interquartil
IRA	Insuficiência Renal Aguda
LRA	Lesão Renal Aguda
MDRD	Modification Diet Renal Disease
OR	OdisRatio
PP	Probabilidade
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease
RR	Risco Relativo
sCr	Creatinina Sérica
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
T.ONCO	Terapia Oncológica
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TISS	<i>Therapeutic Interventions Scoring System</i>
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Classificação proposta para lesão renal aguda – RIFLE	23
Tabela 02 – Classificação proposta para lesão renal aguda – AKIN.....	32
Tabela 03 – Características clínicas e demográficas dos pacientes criticamente enfermos definidos pela classificação de RIFLE	44
Tabela 04 – O Impacto do critério de classificação de RIFLE na mortalidade na UTI, ajustado para escore APACHE II. Ambos avaliados nas 24 horas após admissão na UTI e no dia da lesão renal aguda.....	46
Tabela 05 – Análise do desempenho do escore APACHE II na predição da mortalidade na UTI isoladamente e quando associado ao escore de RIFLE.....	46
Tabela 06 – Impacto do RIFLE _{máximo} Injúria+Falência na mortalidade ajustada para outras variáveis.....	48
Tabela 07 – Comparação dos dados clínicos e demográficos entre os grupos: sem LRA + LRA RIFLE _{Máximo} classe Risco e com LRA RIFLE _{máximo} classe Injúria+Falência.....	50
Tabela 08 – Comparação dos escores prognósticos entre os grupos sem LRA + LRA RIFLE _{máximo} classe Risco e com LRA RIFLE _{máximo} classe Injúria+Falência.	51

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01 – Frequência da mortalidade de acordo com a classificação de RIFLE45
- Figura 02 – Análise comparativa entre as curvas ROC do escore APACHE II e calculado após incorporado o escore de RIFLE. A- definidos nas 24 após admissão na UTI. B- definidos em qualquer tempo durante a permanência na UTI.47
- Figura 03 – Fluxograma da Progressão da Injúria renal durante a permanência na UTI.47
- Figura 04 – Curva de Kaplan-Meier para probabilidade de sobrevida (na UTI) de acordo com os grupos Sem LRA + RIFLE_{máximo} Risco e RIFLE_{máximo} Injúria + Falência..... 49

I RESUMO

Introdução: A classificação de RIFLE define três classes de severidade da Lesão Renal Aguda (LRA): Risco, Injúria e Falência. A severidade da LRA foi associada à mortalidade. Entretanto, se a classificação de RIFLE melhora o desempenho do APACHE II na predição de óbito em pacientes críticos não é conhecida, além de pouco avaliada em estudos prospectivos. **Objetivo:** Analisar se a classificação de RIFLE agrega valor ao desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade em pacientes criticamente enfermos e avaliar prospectivamente a associação do RIFLE_{máximo} Injúria+Falência com a mortalidade nessa população. **Metodologia:** Estudo observacional de coorte prospectiva de 200 pacientes admitidos na UTI, de julho/ 2010 a julho/ 2011. **Resultados:** A idade da amostra analisada foi de 66 ($\pm 16,7$) anos, 53,3% do sexo feminino. A mortalidade geral na UTI foi 25,5%. O APACHE II apresentou estatística-C de $0,75 \pm 0,038$ (IC 95%: 0,68-0,80 P=0,001) e $0,80 \pm 0,034$ (IC 95%: 0,74-0,86 P=0,001), após incorporado à classificação de RIFLE, em relação a predição de óbito. A comparação entre as AUROCs, P=0,03. Observou-se que 40% dos pacientes classificados inicialmente como Risco progrediram. A mortalidade foi de 53,3% *versus* 4,4% nos subgrupos com LRA RIFLE_{máximo} Injúria+Falência e Sem LRA+RIFLE_{máximo} Risco, respectivamente. O RIFLE_{máximo} Injúria+Falência foi associado à mortalidade após ajustes para outras variáveis (OR:13 IC95%: 4,57-37,6 P=0,001). **Conclusão:** A gravidade da LRA, definida pela classificação de RIFLE foi um marcador de risco para mortalidade em pacientes criticamente enfermos, e melhorou o desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade nessa população. O RIFLE_{máximo} Injúria+Falência apresentou maior risco de morte quando comparado à aqueles que permaneceram na classe Risco ou que não desenvolveram LRA.

Palavras-chave: Lesão renal aguda; Unidade de Terapia Intensiva; Mortalidade; Prognóstico; APACHE, Índice de gravidade de doença.

II INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma condição bastante comum em pacientes hospitalizados principalmente em unidades de terapia intensiva e apresenta elevada mortalidade e alto custo¹. A associação da mortalidade com a presença de IRA permaneceu elevada nas últimas décadas, a despeito dos progressos diagnósticos e tecnológicos ocorridos².

A avaliação específica na epidemiologia, tratamento e evolução da insuficiência renal aguda em pacientes críticos somente passou a existir a partir da introdução de Unidades Terapias Intensivas (UTIs) e o desenvolvimento de jornais dedicados a medicina intensiva por volta dos anos 70³. No entanto só a partir da década de 80, foram elaborados os escores de severidade de doença e aperfeiçoados nos anos 90 dentre eles: APACHE-*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*⁴, TISS- *Therapeutic Interventions Scoring System*⁵ e SOFA- *Sequential Organ Failure Assesment*⁶ etc.

O escore APACHE II⁷, é o mais citado na literatura e o modelo mais amplamente utilizado na atualidade, sendo exigido através de portaria ministerial no Brasil desde 1998. Tais modelos prognósticos são utilizados, em UTI, para predizer o desfecho de determinado grupo de pacientes com determinada doença grave, inclusive a lesão renal aguda⁸. É impossível fazer uma avaliação acurada do prognóstico de pacientes com lesão renal aguda sem uma avaliação de severidade de doença³. Por isso, a utilização de escores prognósticos em pacientes com lesão renal aguda na UTI é bastante frequente, sendo o índice APACHE II⁷ o instrumento de predição mais utilizado nesses pacientes^{9,10}.

Estudos anteriores que procuraram avaliar o poder de discriminação do escore APACHE II⁷, que é a habilidade do modelo de distinguir entre os pacientes que morrerão e aqueles que sobreviverão, encontraram valores entre 0,75 e 0,90^{11,12}, valores considerados excelentes. No entanto, os resultados das análises de seu desempenho em subgrupos

específicos são controversos, o que tem estimulado o desenvolvimento de modelos específicos^{13,14}.

A falta de um consenso na definição da insuficiência renal aguda dificultou a produção científica e os avanços nas pesquisas sobre o tema¹⁵. Em 2004, o *Acute Dialysis Quality Initiative* –ADQI, publicou os critérios de classificação de RIFLE numa tentativa de uniformizar a definição da insuficiência renal aguda¹⁶. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal); - *Injury* (injúria/lesão-para o rim)–*Failure* –(falência da função renal)-*loss* (Perda da função renal) - *End stage renal disease* (-doença renal em estagio terminal).

Apesar das diferenças metodológicas entre os vários estudos publicados que utilizaram os critérios de classificação de RIFLE, os resultados mostraram uma correlação linear da classificação de RIFLE com morte; o risco de morte aumenta à medida que aumenta a severidade da doença¹⁷. Embora o desempenho dos modelos de prognósticos gerais tenham sido semelhantes ao demonstrado pelo critério de classificação de RIFLE na discriminação de mortalidade hospitalar^{2,17}, vale ressaltar que este critério só leva em consideração um sistema dentro um complexo mais amplo da severidade de doença, o renal. Por este motivo é mais provável que seu desempenho não seja dos melhores em comparação aos escores gerais, mas pode ter o seu valor discriminatório agregado a eles, principalmente quando no conjunto de suas variáveis, não está incluída a característica da Lesão Renal Aguda (LRA) associada à menor sobrevida, a oligúria.

Levando-se em consideração, que um escore prognóstico deverá ser extensamente validado antes da sua utilização; que não se conhece se o escore APACHE II⁷ associado à classificação de RIFLE resulta em maior poder discriminatório em relação à mortalidade em pacientes críticos; que embora a classificação de RIFLE seja um modelo prognóstico específico que se mostrou associado à mortalidade, foi pouco avaliado prospectivamente. Foi

realizado um estudo observacional tipo coorte prospectiva para avaliar se a classificação de RIFLE melhora o desempenho do modelo prognóstico geral de severidade de doença, APACHE II⁷, em pacientes criticamente enfermos e analisar a associação da classificação do RIFLE_{máximo} Injúria e falência com a mortalidade nessa população.

III OBJETIVOS

- -Avaliar se o critério de RIFLE melhora o desempenho do modelo prognóstico geral de severidade de doença, APACHE II em pacientes criticamente enfermos.
- -Analisar o aspecto evolutivo da lesão renal aguda e a associação da classificação do RIFLE_{máximo} Injúria e Falência com a mortalidade nessa população.

IV REVISÃO DA LITERATURA

IV.1 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

No sentido de reunir as considerações existentes, foram analisados trabalhos publicados que avaliaram a insuficiência renal aguda utilizando o critério de definição/classificação de RIFLE. Foram estudados, ainda, os que compararam a classificação de RIFLE com o novo critério de classificação e os que analisaram suas limitações metodológicas. Esse estudo, reúne o estado da arte na área das ciências da saúde nacionais e internacionais que abordam a insuficiência renal aguda, sobretudo em unidades de cuidados intensivos utilizando o critério/classificação de RIFLE como definição de lesão renal aguda. Essas análises são comparadas aos novos critérios de classificação e aos trabalhos que explanam sobre suas limitações metodológicas.

IV.1.1 Definição

O termo insuficiência renal aguda é relativamente novo. A primeira descrição da insuficiência renal aguda, chamada de *Ischuria renalis* foi feita por Willian Herberden em 1802, mas foi no século XX, que se compreendeu melhor esta síndrome. Foi Homer W. Smith quem introduziu o termo insuficiência renal aguda em um capítulo do seu livro *THE Kidney-Struture and Function in Health and Disease em 1951*¹⁸. Nos últimos 30 anos o interesse neste assunto tem sido grande, refletido na vasta publicação de artigos científicos.

Até recentemente não havia um consenso de definição da insuficiência renal aguda, existindo mais de 30 diferentes definições usadas na literatura, o que dificultava uma análise

correta na comparação dos estudos, prejudicando em muito o avanço das pesquisas neste campo¹⁷. A larga variedade de definições usadas em estudos clínicos é responsável em parte pela grande variação nos relatos sobre a incidência de insuficiência renal aguda (1 a 31%) bem como na sua associação com a mortalidade (19% a 83%)¹⁹. Dois grandes estudos multicêntricos exemplificam muito bem esse fato, ambos foram realizados com o objetivo de avaliar a epidemiologia da insuficiência renal aguda em pacientes críticos: *o Beginning and Ending Supportive Therapy for kidney*²⁰ (*BEST*) e *o Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD- 2004) Study*²¹. O Estudo *BEST* foi um estudo prospectivo observacional de setembro de 2000 a dezembro de 2001 em 54 hospitais de 23 países. Foram incluídos na análise 29.629 pacientes admitidos na UTI. Eles utilizaram como definição da IRA: oligúria fluxo urinário (DU) =200 ml/12h e/ou uréia sérica >30mmol/L(84mg/dl). Esse critério foi utilizado, segundo os autores, por ser simples e objetivo. Os autores encontraram uma mortalidade hospitalar de 60,3% e prevalência de insuficiência renal aguda com necessidade de diálise de 4%. Já o estudo PICARD foi um estudo longitudinal observacional, de fevereiro de 1999 a agosto de 2001 em 05 centros nos Estados Unidos da América. Foram incluídos 618 pacientes admitidos em UTI com insuficiência renal aguda. Eles utilizaram como definição da IRA, aumento absoluto maior ou igual a 0,5 na creatinina sérica (sCr) quando o valor da sCr sérica basal for < 1,5 mg/dl ou um aumento absoluto na sCr maior ou igual a 1,0 se o valor da sCr basal for \geq a 1,5 mg/dl e \leq 5mg/dl. Nesse estudo, a mortalidade hospitalar encontrada foi de 37% e 64 % dos pacientes foram submetidos à terapia renal substitutiva. Estes são os primeiros exemplos da variação dos resultados encontrados, quando um critério uniforme de definição de IRA não é utilizado^{21,20,15}.

É somente obtendo-se melhor conhecimento sobre a epidemiologia da insuficiência renal aguda e permitindo comparações entre diferentes centros e regiões, seja em países desenvolvido e em desenvolvimento, é possível promover estratégias de prevenção e

tratamentos que melhorem os desfechos fatais destes pacientes²². Para tanto, a criação de um critério de definição da doença é essencial.

Neste trabalho será usado o termo Lesão Renal Aguda, com o correspondente em inglês *AKI (Acute Kidney Injury)*, se referindo a uma síndrome clínica que causa mudanças tanto estruturais como funcionais nos rins. À medida que progredem tais alterações, ocorre um declínio agudo da função renal denominada insuficiência renal aguda. Essa denominação serve para caracterizar o aspecto mais amplo da doença que se origina de pequenas alterações no nível sérico da creatinina até anúria.

IV.1.2 Epidemiologia

Estudos prévios evidenciaram que lesão renal aguda vem aumentando ao longo dos anos^{3,23}. Um dos fatores associados a essa constatação é o fato de que os recursos atuais disponíveis favorecem o diagnóstico precoce. Outro aspecto que deve ser levado em conta refere-se ao fato de que os pacientes que hoje preenchem as UTI estão mais velhos, mais doentes e são mais agressivamente tratados¹⁷. Nesse sentido, os procedimentos médicos utilizados têm mais prorrogado o tempo de hospitalização sem reduzir a mortalidade.

Muitos fatores contribuem para a permanência da elevada mortalidade nos pacientes criticamente enfermos que desenvolvem lesão renal aguda, principalmente a falta de conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento desta entidade tão complexa, assim como os fatores associados à mortalidade²⁴.

Vários estudos foram publicados com o objetivo de avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesão renal aguda e à mortalidade^{25,19,26,24}. No entanto, estes dados ainda são conflitantes²⁵. Alguns autores encontraram associação de doenças crônicas prévias (DM, HAS, Doença pulmonar obstrutiva crônica- DPOC, Doença arterial

coronariana- DAC etc) com alto risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda e de morte, enquanto outros autores não encontraram tal relação, e sim, com os eventos clínicos relacionados à hospitalização, tais como, necessidade de diálise, oligúria, falência de um ou mais órgãos, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica. De qualquer modo o desenvolvimento da lesão renal aguda é um preditor de pior evolução.

IV.2 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE

IV.2.1 Definição

A definição que possibilitou formar o consenso sobre RIFLE foi publicada *pelo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) em 2004*, estabelecendo critérios de classificação para a lesão renal aguda. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal), *Injury* (injúria/lesão para o rim), *Failure* (falência da função renal), *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal). O RIFLE estabelece que as três primeiras classes mais sensíveis e referentes a graus de severidade da disfunção renal, são avaliadas por mudanças relativas no valor do nível sérico da creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG) a partir de um valor basal e na redução da medida do fluxo urinário calculado por quilo de peso em um tempo específico. Já as duas últimas classes são mais específicas, possuem caráter evolutivo e são definidos pela duração da perda da função renal. A severidade da lesão renal aguda é determinada pelo mais severo entre os dois parâmetros, a mudança relativa do nível de creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular e o fluxo urinário²⁷. (tabela 01).

Tabela 01 – Classificação proposta para lesão renal aguda – RIFLE

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério fluxo urinário
Risco (<i>Risk</i>)	Aumento SCr x1,5 ou diminuição da TFG >25%	Diurese <0,5ml/Kq/h em 6h
Injúria (<i>Injury</i>)	Aumento SCr x2 ou diminuição da TFG >50%	Diurese <0,5ml/Kq/h em 12h
Falência (<i>Failure</i>)	Aumento SCr x3 ou diminuição da TFG >75% ou SCr > 4mg/dl	Diurese <0,3ml/Kq/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de Função renal (<i>Loss</i>)	Perda completa da função renal por >4 semanas	
Estágio final de doença renal (<i>End-stage kidney disease</i>)	Necessidade de diálise por > 3meses	

RIFLE-Risk, Injury, Failure, Loss, End: TFG –taxa de filtração glomerular; Scr- creatinina sérica. Adaptado *Critical Care*. 2004;8(4):R204-12

O critério de classificação de RIFLE surgiu com o objetivo de estabelecer a presença ou ausência da doença em um dado paciente ou situação e descrever a severidade dessa síndrome e não para prever *mortalidade* ou evolução adversa, embora seja lógico associar que a doença mais severa resulte em pior evolução^{16,18}.

Desde que a classificação de RIFLE foi publicada como um “*workgroup document*” no ADQI *web site* em junho de 2003 e publicado em agosto de 2004, inúmeros trabalhos de pesquisa vem utilizando-o com diversos objetivos, dentre eles: avaliação da epidemiologia da insuficiência renal aguda, associação entre severidade e evolução, avaliação de biomarcadores para diagnóstico e descrição da evolução^{28,18}.

Em 2008 Ricci e colaboradores¹⁷ publicaram uma revisão sistemática de 24 estudos que descrevem a epidemiologia da lesão renal aguda e procuram avaliar sua associação com a severidade de doença aplicando a classificação de RIFLE. Verificaram que a classificação de RIFLE estava associada ao Risco Relativo (RR) de morte de forma progressiva com o aumento do escore de classificação. A classe Risco estava associada a RR 2,40 (95% IC 1,94-2,97) de morte em relação aos pacientes sem lesão renal aguda, enquanto as classes Injúria e

Falência estavam associadas com 4,15 (95% IC 3,14-5,48) e 6,37 (95% IC 5,14-7,9) de mortalidade, respectivamente. Apenas dois estudos, os desenvolvidos por *Bell and colleagues*²⁹ e por *Macarriello and colleagues*³⁰ não confirmaram esses resultados. Ambos procuraram avaliar essa associação em uma população de pacientes em diálise. Isso pode ter sido produzido pelo fato de a classificação de RIFLE ter sido utilizada no início da terapia renal substitutiva. Os estudos realizados pelos primeiros pesquisadores relataram a mortalidade em 30 dias de 23,5% para a classe Risco, 22% para Injúria, e 57,9% para Falência, bem como os estudos dos últimos pesquisadores que apontam resultados semelhantes com 72% de Risco, 79% de Injúria e 76% de Falência.

Na revisão sistemática de Ricci constatou-se uma grande heterogeneidade nos métodos de estudos realizados, destacando-se:

- **A população alvo:** a maioria dos estudos avaliou pacientes em UTI (geral ou especializada), outro avaliou a população de um hospital geral e outro avaliou a incidência de lesão renal aguda baseada na população da escócia.
- **Critério utilizado:** somente 12% dos estudos utilizaram o critério da mudança no nível sérico creatinina em relação ao seu valor basal e a mudança na medida do fluxo urinário juntos. A maioria utilizou somente o critério da mudança na creatinina sérica ou na taxa de filtração glomerular.
- **Desenho:** a maioria foi retrospectiva.

Os trabalhos publicados com o maior número de pacientes avaliados foram o de Hoste E (2006)² e Bagshow SM (2008)³¹. Hoste avaliou 5.383 pacientes em sete unidades de terapia intensiva em Pittsburgh, de julho de 2000 a junho de 2001, em uma análise retrospectiva. Encontrou uma incidência de lesão renal aguda de 67% e constatou que a mortalidade estava associada à classificação do RIFLE_{máximo} de forma linear (Risco = 8,8 %,

Injúria = 11,4%, Falência = 26,3%) enquanto que a mortalidade estava associada a 5,5 % dos pacientes sem lesão renal aguda. O conceito de RIFLE_{máximo} para Hoste foi o maior escore de classificação apresentado durante a permanência na UTI.

Por sua vez, a pesquisa desenvolvida por Bagshow se constituiu no primeiro estudo multicêntrico realizado, caracterizando-se principalmente por utilizar as alterações dos níveis séricos de creatinina ou na taxa de filtração glomerular e fluxo urinário juntos como critérios para classificação de RIFLE.

Apesar de seu estudo ter desenho retrospectivo, Bagshow avaliou 120.123 pacientes, tendo realizado o diagnóstico de lesão renal aguda somente nas primeiras 24 horas de admissão. Os resultados encontrados por Bagshow apontam para uma incidência de 36% nos casos de lesão renal aguda e para uma mortalidade de 17,9%, 27,7%, 33,2% conforme a classificação da lesão renal aguda em Risco, Injúria e Falência, respectivamente.

Ainda dentro da revisão sistemática de Ricci, somente dois trabalhos tiveram desenho prospectivo. Do conjunto de 200.000 pacientes avaliados, somente 2% foram avaliados prospectivamente. Nesse sentido, a avaliação prospectiva favorece uma avaliação mais fiel da epidemiologia da lesão renal aguda, pelo fato de estar mais próxima da realidade diária dos cuidados da terapia intensiva.

É válido ressaltar que diferentes interpretações nos critérios da classificação de RIFLE podem produzir diferentes resultados epidemiológicos³². No entanto, apesar das diferenças de método entre os estudos, os resultados evidenciaram, na maioria dos casos, uma correlação linear do escore de RIFLE com a mortalidade, pois o risco de morte aumenta à medida que aumenta a severidade da doença. Os estudos mostraram que também existe uma associação da severidade da lesão renal aguda com tempo de internação hospitalar e de permanência na UTI.

Embora a tentativa de estabelecer uma padronização na definição da lesão renal aguda por meio da criação dos critérios da classificação de RIFLE, tenha sido importante para estabelecer um consenso nesse campo da medicina, permitindo análises comparativas entre os diversos estudos, algumas críticas e limitações foram pontuadas ao longo destes anos, cabendo destacá-las a seguir.

IV.3 CONTROVÉRSIAS SOBRE O CRITÉRIO DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE

IV.3.1 Definição

Nenhuma definição clínica da lesão renal aguda sinaliza o exato momento do início da sua presença até que tenha havido o declínio da taxa de filtração glomerular. Biomarcadores são mais hábeis para a detecção precoce, no entanto, podem sinalizar uma lesão em nível molecular ou celular, que não necessariamente trará repercussão clínica futura na redução da taxa de filtração glomerular^{28,33}. Portanto, as alterações estruturais não se correlacionam com as alterações funcionais nos rins, como na sepse, em que severas alterações funcionais renais ocorrem e as lesões estruturais são brandas³⁴.

Há uma tendência atual de atribuir à integração de novos biomarcadores com os critérios de classificação um refinamento maior na detecção da LRA na tentativa de melhorar seu poder discriminatório. Recentemente, Magro MC and Vattimo MD (2012)³⁵ demonstraram melhor poder discriminatório da classificação de RIFLE quando combinada a um biomarcador, a cistatina C, na detecção da LRA em pacientes de pós operatório de cirurgia cardíaca quando comparado a qualquer outro marcador isoladamente.

IV.3.2 O critério da mudança no fluxo urinário

A medida do fluxo urinário há muito tempo é um critério clínico amplamente utilizado como diagnóstico de lesão renal aguda. É fácil de ser usado, pode ser realizado à beira do leito e em “tempo real”, no entanto é influenciado pelo status volêmicos do paciente e pelo uso de diuréticos. A utilização da medida do fluxo urinário de forma contínua nas 6h e 12h, que é uma condição exigida no critério de classificação, requer a utilização de cateter urinário de permanência para uma medida apropriada. Nas unidades onde essa conduta não é rotineira, a exemplo de enfermarias, a sua utilização fica prejudicada, impedindo sua utilização em estudos retrospectivos^{28,33}. Por isso, a acurácia desse critério tem sido, historicamente, menos avaliada que o valor da creatinina sérica.

Além do mais, o fluxo urinário não se correlaciona bem com o nível sérico da creatinina ou da redução da taxa de filtração glomerular²⁸.

Alguns estudos encontraram menor mortalidade nos que utilizaram o critério da creatinina sérica e do fluxo urinário juntos, do que naqueles que utilizaram somente o critério da creatinina sérica¹⁷. Uma explicação possível para isso está no fato de que a medida do fluxo urinário possa superestimar a severidade da lesão renal aguda nos casos em que a redução abrupta do fluxo urinário seja facilmente reversível em um curto período de tempo. Isso que dizer que, mesmo com o restabelecimento do *status volêmico* em nível adequado ou do uso de diuréticos, ainda assim estar-se-ia classificando esses casos nos estágios mais severos de doença.

Hoste e Kellum¹⁸ realizaram uma revisão crítica de 10 estudos que empregaram os critérios de classificação de RIFLE e notaram que pacientes diagnosticados com lesão renal aguda definido pelo critério da creatinina sérica estavam mais doentes do que os pacientes diagnosticados na mesma classe de doença definido pelo critério do fluxo urinário.

Por sua vez, Bagshaw *et al*³¹ constataram que a utilização da medida do fluxo urinário como critério à classificação de RIFLE tem valor prognóstico e preditivo. Verificaram uma relação entre a mortalidade e o grau de severidade de RIFLE quando a creatinina sérica e o fluxo urinário são avaliados independentemente, o que sugere que a classificação de RIFLE, definida pelo critério da creatinina sérica e pelo fluxo urinário, tem valor prognóstico e preditivo.

Mais recentemente, em 2011, Macedo E. *et al*³⁵ propôs uma nova metodologia na padronização da medida do fluxo urinário para classificação de RIFLE, em situações onde uma aferição de hora em hora do fluxo urinário não é possível. O valor total do volume urinário é medido a cada 6 horas. O fluxo urinário foi medido continuamente mediante uso de um dispositivo de monitorização digital na UTI para comparação da medição feita a cada hora e a cada período de 6 horas. A creatinina sérica foi medida diariamente. Verificou-se que 55% dos pacientes tiveram algum episódio de oligúria durante a sua permanência na UTI, não houve diferença significativa na detecção dos episódios de oligúria avaliados pela medida do fluxo urinário medido continuamente ou a cada 6 horas. A medida do fluxo urinário de 6h diagnosticou 32% de casos de lesão renal aguda a mais na UTI. E demonstrou ser um marcador sensível para o diagnóstico de lesão renal aguda. No entanto, sua validade ainda precisa ser mais testada.

IV.3.3 A escolha da creatinina sérica basal

A classificação de RIFLE é baseada na mudança do valor da creatinina sérica em relação ao seu valor basal, que muitas vezes é desconhecida. Quando se desconhece o valor da creatinina sérica basal, o *Acute Dialysis Quality Initiative group* recomenda estimar o valor da creatinina sérica basal, calculando-a pela fórmula do MDRD (*Modification of Diet in*

Renal Disease)³⁶, assumindo como valor da TFG “normal”, aproximadamente 75 a 100ml/min/1,73m² (TFG=186x- | Scr | x 1,154 x | Idade | -0,203 x | 0,742 se sexo feminino | x | 1,210 se raça negra |). Embora este método seja de fácil utilização a sua acurácia é questionável.

Vários estudos foram publicados com o objetivo de comparar diferentes modelos de medidas da creatinina sérica basal³³. Bagshow *et al*³⁷ concluíram que o cálculo da creatinina sérica basal estimada pelo MDRD é um método bom para classificação da lesão renal aguda pela classificação de RIFLE, quando a condição prévia basal do paciente é próxima do normal. É necessário, entretanto, descartar a possibilidade dos pacientes serem portadores de alguma disfunção renal crônica, nestes casos a creatinina sérica estimada pelo MDRD promoveria uma superestimação da frequência de lesão renal aguda e maior severidade de classificação.

No estudo de Siew ED *et al*³⁸, o nível da creatinina sérica da admissão hospitalar teve o menor percentual de erro de classificação (18%), porém foi o menos sensível quando comparado com o menor nível sérico e o valor estimado pelo MDRD (38,9 %, 81,7% e 84,2% respectivamente). Závada *et al*³⁹, concluiu que o valor da creatinina sérica basal estimada pelo MDRD superestimou ou subestimou os casos de lesão renal aguda classificados como Risco mas não, os casos classificados como Injúria ou Falência.

Cruz, D²⁸. relatou que outro estudo, por meio de uma análise retrospectiva comparou a mortalidade nas várias classes de RIFLE usando 7 diferentes maneiras de se obter a creatinina sérica basal, por exemplo: (o valor da creatinina sérica na admissão hospitalar, na admissão na UTI, o menor valor durante a admissão hospitalar, o valor estimado pelo MDRD e o menor valor entre estes últimos). A mortalidade entre os diferentes escores variou de 7% a 13,9%, dependendo de qual valor de creatinina sérica basal foi usada. No entanto persistiu a associação linear com RIFLE e mortalidade.

A escolha da creatinina sérica basal tem marcado efeito na prevalência de lesão renal aguda, na severidade ou estágio da doença e no risco de morte relacionado com os vários estágios²⁸. Estudos futuros devem ser realizados preferencialmente com desenhos prospectivos com o objetivo de avaliar a significância de erros de classificação provocados pela escolha da creatinina sérica basal estimada pelo MDRD e creatinina sérica basal como o valor prévio apresentado pelo paciente.

IV.3.4 Aspecto progressivo da lesão renal aguda

A utilização da equação do MDRD, taxa de filtração glomerular e *clearance* de creatinina são válidas somente em condições estacionárias, o que não ocorre na lesão renal aguda em que a creatinina sérica muda muito rapidamente. A lesão renal aguda não é uma condição clínica estacionária.

A classificação de RIFLE permite uma avaliação da progressão da lesão renal³¹. Hoste *et al*²(2006) foi o primeiro a avaliar a progressão da lesão renal aguda em uma grande amostra de pacientes críticos.

Embora tenha sido retrospectivo e unicêntrico, esse estudo mostrou que 56% dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda classificados por RIFLE como classe risco, progrediram para uma categoria mais severa durante o seu tempo de permanência na UTI e que tal progressão teve importantes implicações prognósticas. Resultados similares foram encontrados por Piccinni *et al* (2011)⁴⁰. Eles realizaram um estudo prospectivo avaliando 615 pacientes em 10 UTIs na Itália, com objetivo de determinar a incidência da lesão renal aguda. A incidência encontrada foi 42,7% de lesão renal aguda nas primeiras 24h de UTI e 23,1% durante a sua permanência na UTI, totalizando 65,8% de casos.

Enquanto Hoste na sua análise retrospectiva encontrou 22% de casos de lesão renal aguda diagnosticados na admissão e 67,2% de casos identificados durante a permanência na UTI. Essa análise parece reforçar a idéia de que uma análise de prevalência em estudos prospectivos é mais sensível que em análises retrospectivas e certifica a alta frequência de casos de LRA em UTI.

No estudo de Piccinni *et al*⁴⁰ 50% do diagnóstico de lesão renal aguda foi classificado na categoria Risco, 54% Injúria e 26% Falência. No entanto, 50% dos pacientes inicialmente classificados como Risco progrediram para classe Injúria ou Falência. O RIFLE_{máximo} encontrado foi Risco-33,5%, Injúria-34,3% e Falência-32,2%. Assim como Hoste, Piccinni *et al*⁴⁰ encontraram que o tempo médio de progressão da lesão renal aguda foi de 02 dias (intervalo interquartil 1-6 dias). Sessenta por cento dos pacientes com lesão renal aguda recuperaram totalmente a função renal, 13,5% teve uma recuperação parcial, enquanto 27,2% persistiu com lesão renal aguda. A mortalidade foi 14,7% e 35,3% naqueles pacientes com recuperação total e parcial da função renal respectivamente e 56% naqueles que persistiram com lesão renal aguda.

IV.3.5 Azotemiapré-renal

Pequenos aumentos na creatinina sérica, menores que aqueles que representam a classe risco, estão associados com aumento da mortalidade⁴¹.

IV.3.6 Natureza e Sítio de origem

A classificação de RIFLE não leva em conta a natureza e o sítio da lesão renal, no entanto o mesmo pode-se dizer dos consensos de definições da SEPSE, SARA e INJÚRIA PULMONAR AGUDA.

IV.4 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE AKIN

IV.4.1 Definição

Em 2007 uma versão modificada da classificação de RIFLE foi elaborada pelo *Acute Kidney Injury Network (AKIN) Group* – um grupo de nefrologista e intensivistas denominada de Critério/Classificação de AKIN⁴². Quatro modificações da classificação de RIFLE foram feitas:

A classificação de Risco, Injúria e Falência passou a ser denominada de estágio 1, 2 e 3 respectivamente: um aumento absoluto na creatinina sérica em um determinado período de tempo (48h) foi adicionada ao estágio 1 e 2; pacientes que iniciam TRS em qualquer estágio, automaticamente é classificado como estágio 3. As categorias de evolução *loss* e *end stage* foram eliminadas (Tabela 03).

Tabela 02 – Classificação proposta para lesão renal aguda – AKIN

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério fluxo urinário
Estágio 1 (<i>stage 1</i>)	Aumento SCr x1,5 ou >0,3mg/dl	Diurese <0,5ml/Kq/h em 6h
Estágio 2 (<i>stage 2</i>)	Aumento SCr x2	Diurese <0,5ml/Kq/h em 12h
Estágio 3 (<i>stage 3</i>)	Aumento SCr x3 ou SCr > 4mg/dl	Diurese <0,3ml/Kq/h em 24h Ou anúria por 12h

TFG – taxa de filtração glomerular; sCr- creatinina sérica.
Adaptado de *Critica lCare* 2007;11(2):R1⁴²

IV.5 CONTROVÉRSIAS SOBRE OS CRITÉRIOS DA CLASSIFICAÇÃO DE AKIN

Embora a classificação de AKIN tenha surgido com a intenção de refinar o escore de RIFLE e tentar corrigir suas limitações, ainda apresenta críticas metodológicas:

IV.5.1 Azotemia Pré-Renal

A recomendação de avaliação rigorosa de possíveis casos de obstrução urinária e adequada ressuscitação volêmica em pacientes hipovolêmicos antes do diagnóstico de lesão renal aguda por redução do fluxo urinário, tem como objetivo excluir possíveis mudanças transitórias na creatinina sérica e no fluxo urinário, não excluídos pela classificação de RIFLE. Contudo, esses fatores são impossíveis de serem verificados em estudos retrospectivos, não há uniformidade do que seria na prática clínica uma adequada ressuscitação volêmica²⁸.

IV.5.2 O Período de Tempo de Observação (“tempo-janela”) e o valor da Creatina Sérica

A classificação de AKIN determina o diagnóstico de lesão renal aguda por um aumento absoluto da creatinina sérica em 48 horas, considerando a creatinina sérica basal como o menor valor medido nesse período. Para isto é necessário o valor diário da creatinina sérica⁴², o que torna difícil em unidades onde essa prática não existe por exemplo: em enfermarias de hospitais gerais. Naqueles casos em que o aumento da creatinina sérica é um pouco mais longo seria descartado e os casos onde os pacientes apresentem LRA na admissão teriam sua severidade subestimada^{28,33}.

IV.5.3 A Terapia Renal Substitutiva como critério de severidade

A falta de *guidelines* universais para indicação do início da terapia renal substitutiva faz da indicação do nefrologista responsável uma decisão totalmente subjetiva. A decisão de utilizar a terapia renal substitutiva como critério de eleição para estágio 3 qualquer estágio de *AKIN*, indiferente ao nível sérico da creatinina e da medida do fluxo urinário, pode resultar vieses³³.

Inúmeros trabalhos publicados utilizando o critério de *AKIN* e comparando-o com a classificação de RIFLE^{43,44,23,45,46,47,33} concluíram que o critério de *AKIN* não melhorou a sensibilidade, robustez e nem a habilidade preditiva do RIFLE no diagnóstico da lesão renal aguda. Melhor dizendo, os resultados confirmaram que nenhum método é superior ao outro.

Portanto, independente do critério de definição/classificação utilizado, evidenciou-se que lesão renal aguda vem aumentando ao longo dos anos^{23,15} e tem sua presença fortemente associada à mortalidade, principalmente se avaliada em pacientes críticos³⁴. Este risco se eleva se estão submetidos a terapia renal substitutiva³¹.

A classificação de RIFLE ou *AKIN* se constituem numa iniciativa promissora de critérios para diagnósticos e estratificação de doença. A relação entre a aplicação da classificação de RIFLE ou *AKIN*, a incidência da lesão renal aguda varia de acordo com o critério de definição usado e o tempo de evolução aplicado. A variação na estimativa da incidência da lesão renal aguda na verdade é mais uma questão de variação metodológica do que de epidemiologia^{34,32}. Apesar das suas limitações, ambos os critérios mostraram ser sensíveis no diagnóstico precoce da lesão renal aguda e resultaram em uma associação direta com risco de morte e severidade de classificação.

IV.6 ESCORES DE MORTALIDADE

IV.6.1 Considerações Gerais

O desenvolvimento dos modelos prognósticos para avaliação de risco de mortalidade em UTI foi estimulado pelos altos custos e altas taxas de mortalidade observadas nessa população. Os modelos atualmente conhecidos são utilizados desde a década de 80, com o objetivo de auxiliar nas decisões sobre tratamento e prognóstico, ou seja, a escolha do paciente a internar, a escolha e a intensidade da terapêutica aplicada e os critérios de alta são influenciados por seu prognóstico.

Os modelos prognósticos são desenvolvidos a partir das análises das variáveis mais frequentes encontradas em pacientes críticos. Os resultados observados (a variável dependente) são atribuídos a uma ou mais variáveis preditoras (as variáveis independentes).

Essas variáveis são analisadas por meio de regressão logística binária¹², para que as variáveis que não contribuem independentemente para a capacidade preditiva do modelo sejam eliminadas. Posteriormente, os modelos prognósticos quantificam e reduzem as variáveis relacionadas com o prognóstico do paciente a um único valor, um escore de pontos. O risco de morte aumenta à medida que aumenta o escore de pontos calculados.

A avaliação do desempenho de um escore prognóstico é realizada por meio de duas medidas: a calibração e discriminação. A calibração representa a concordância entre a probabilidade de morte e o verdadeiro desfecho, calculada através da estatística GOF de *Hosmer-Lemeshow*⁴⁸. A discriminação é a habilidade do modelo de distinguir entre os pacientes que morrerão e aqueles que sobreviverão. A discriminação é um marcador da sensibilidade e da especificidade do modelo através de uma faixa de pontuações, permitindo construir uma curva ROC⁴⁹ (*receiver operating characteristic*) cuja área abaixo da curva varia de 0,5 (nenhuma habilidade discriminatória) e 1,0 (discriminação perfeita).

Os modelos prognósticos atuais são mais empregados para oferecer informações que permitam comparar grupos de pacientes para pesquisa, praticamente todos os ensaios clínicos e aleatórios em Medicina Intensiva coletam escores prognósticos para assegurar que o grupo controle e o grupo tratado apresentem gravidade semelhante, assim como, nas UTIs para o controle qualidade.

IV.7- APACHE II (*ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION*)

O escore APACHE⁴ foi idealizado por Knaus *et al.* em 1981. Este escore foi revisto em 1985 por apresentar um sistema muito extenso. Na tentativa de corrigir esse problema foi criado o APACHE II⁷. Nesta nova versão, a análise foi simplificada de 34 para 12 variáveis.

O APACHE II foi desenvolvido a partir de um estudo realizado em 13 hospitais nos Estados Unidos com 5.815 pacientes utilizando dados coletados de 1979 a 1982. Conceitualmente, o escore APACHE II⁷ inclui 12 variáveis fisiológicas avaliadas em seus piores valores nas primeiras 24 horas de internação. A idade e o estado de saúde prévia também são avaliados.

O escore APACHE II⁷ pode variar de 0 a 71 pontos e há um aumento na mortalidade hospitalar em 1% para cada aumento unitário na pontuação, ou seja, o aumento no valor do escore é associado a uma maior mortalidade hospitalar. Das anormalidades fisiológicas incluídas no escore APACHE II⁷, as que mais pontuam quando avaliadas em seu pior parâmetro são: a neurológica, avaliada pela Escala de Coma de Glasgow (ECGI) em 12 pontos e a renal, avaliada pelo nível sérico de creatinina em 8 pontos.

Em 1991 e posteriormente em 2005 novas variáveis foram incorporadas ao APACHE II, dando origem respectivamente ao APACHE III⁵⁰ e ao APACHE IV⁵¹. Na prática, os dois últimos mostraram-se extensos e exigem, por parte do aplicador, certa habilidade de

interpretação intelectual dos dados. De certa forma, isso dificultou a aceitação em larga escala dentro e fora dos EUA⁵⁰.

Atualmente, o escore APACHE II⁷ é o mais utilizado na prática clínica e o mais citado na literatura. Um dos critérios utilizados pelo Ministério da Saúde para classificar uma UTI em tipo III está no fato desta coletar o escore APACHE II.

O escore APACHE II tem sido avaliado quanto à calibração e à discriminação^{52,10,53,11}. O poder de discriminação mostrou-se moderado a excelente (estatística $-C = 0,75$ a $0,90$). Já a calibração tem sido controversa. Em geral os instrumentos de avaliação têm boa discriminação, mas pobre calibração. Embora os escores de mortalidade devam ser calibrados para subgrupos, uma calibração boa ou pobre depende mais do tamanho da amostra do que das diferenças de desempenho entre os modelos. Quanto menor o tamanho da amostra melhor a calibração do modelo⁵⁴.

Na verdade um modelo desenvolvido em um país deve ser validado e recalibrado em diferentes países, isso porque as diferenças regionais em relação aos sistemas de saúde disponíveis e aos aspectos como: a disponibilidade de leitos de UTI, a seleção de pacientes e a estrutura da UTI, dificultam a interpretação dos resultados dos modelos utilizando dados de diferentes países. Além disso, é adequado reavaliar os modelos periodicamente, utilizando nova coleta de dados, para evitar o impacto da modificação da realidade que ocorre com o tempo¹¹, as mudanças demográficas no perfil dos pacientes críticos e dos sistemas médicos utilizados ao longo dos anos fazem com que os modelos prognósticos inicialmente propostos, deteriorem-se ao longo do tempo, subestimando a mortalidade nos pacientes de baixo risco e superestimando-a nos de alto risco. Por este motivo, novos dados para o recálculo dos escores devem ser desenvolvidos.

V CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional do tipo Coorte Prospectiva.

V.2 LOCAL DO ESTUDO

Real Sociedade Espanhola de Beneficência-HE. Trata-se de Hospital terciário em nosso meio atendendo a pacientes de elevada complexidade e em situações que são propícias ao desenvolvimento de IRA. O hospital dispõe de duas UTIs sendo, uma geral com 26 leitos (14 clínicos e 12 cirúrgicos) e outra de subespecialidade neurológica e cardiológica com 14 leitos.

V.3 AMOSTRA ESTUDADA

Os critérios de inclusão foram idade acima dos 18 anos e tempo de permanência maior que 24 horas em uma das Unidades de Terapia Intensiva da Real Sociedade Espanhola de Beneficência, na cidade de Salvador, Bahia-Brasil. De julho de 2010 até julho de 2011.

Foram incluídos aqueles que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram história de doença renal crônica ou transplante renal e tempo de permanência até 24 horas na UTI.

V.4 PROTOCOLO DO ESTUDO

O acompanhamento dos pacientes foi observacional e prospectivo durante a permanência do paciente na UTI até seu desfecho, alta ou óbito. O pesquisador não era membro da equipe de assistência aos pacientes do estudo e não participou das decisões terapêuticas relativas a esses indivíduos. Diariamente, foram coletados do prontuário médico por meio de protocolo, informações sobre identificação do paciente, condições associadas a sua internação, evolução clínica e dados laboratoriais pertinentes a sua análise.

A classificação de RIFLE foi utilizada, obedecendo aos pré-requisitos orientados pelo *Acute Dialysis Quality Initiative Group -ADQI Group*¹⁶ para definição e classificação da insuficiência renal aguda. O valor da creatinina sérica basal foi escolhida pelo menor valor da creatinina que antecedeu à admissão na UTI. Nos casos em que esse valor era desconhecido, a creatinina basal foi calculada pela equação do MDRD⁵⁵, considerando como normal o valor da TFG 75ml/min/1,73m². Tabela 02

O critério da medida do fluxo urinário foi adaptado. O fluxo urinário foi medido continuamente e registrado a cada hora pela enfermagem, mas apenas o volume acumulado nas 24 horas foi avaliado. Todos os pacientes estavam em uso de sonda vesical de permanência. O peso dos pacientes foi estimado em 60kg, considerando o peso médio de brasileiros adultos eutróficos e foram agrupados nas seguintes categorias: <30ml/h (Risco), <18 ml/h (Injúria) e < 4 ml/h (Falência). Posteriormente foram realizadas as análises dos critérios para diagnóstico e a classificação da lesão renal aguda. O desfecho de interesse foi mortalidade na UTI.

Chamou-se RIFLE-24 horas a classificação dos pacientes com lesão renal aguda nas primeiras 24 horas após admissão na UTI; RIFLE-1 a primeira classificação dos pacientes com lesão renal aguda em qualquer tempo durante a permanência na UTI e

denominou-se RIFLE_{máximo}, o maior critério de classificação apresentado durante o período de permanência na UTI.

Para definição de Seps e Choque séptico foi utilizado os Critérios de Definições da Conferência de Consenso de 1991⁵⁶ na qual se considera: 1- **SIRS** (“*Systemic inflammatory response syndrome*”), como uma resposta do organismo à situações diversas, por exemplo, trauma, grande queimado, infecções sistêmicas etc. na presença de pelo menos dois critérios: a-Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; b-Frequência cardíaca >90 bpm.; c-Frequência respiratória > 20 irpm ou $\text{PCo}_2 < 32$ mmhg; d-Leucócitos > 12.000 cels/mm³ ou < 4000 cel/mm³ ou presença de 10% de bastões; 2-**SEPSE**: Quando a SIRS é decorrente de um processo infeccioso comprovado; 3-**CHOQUE SÉPTICO**: Quando presente hipotensão ou hipoperfusão induzida pela seps refratária à reanimação volêmica adequada, requerendo a introdução de drogas vasoativas.

A definição de seps e choque séptico foi dada pela equipe de assistência aos pacientes do estudo e registrados nos respectivos prontuários como item da lista de problemas.

Para a análise do valor incremental do RIFLE ao desempenho do modelo prognóstico-APACHE II na discriminação da mortalidade, o score APACHE II foi calculado mantendo-se a pontuação referente à disfunção renal, para não superestimar o incremento preditor do RIFLE.

Os scores APACHE II e SOFA foram calculados nas 24 horas após admissão, no dia do RIFLE-1 e no dia do RIFLE_{máximo} para evitar *viés* de tempo-dependente, com e sem a pontuação pertinente a disfunção renal. Para o calculo dos scores foram utilizados os valores mais alterados dos dados vitais e exames de laboratório. O score TISS-28⁵ e Escala de Coma de Glasgow (ECGI)³⁶ foram calculados apenas na admissão. Nos pacientes sedados a ECGI foi registrada como o estado de consciência mensurado imediatamente antes da sedação. Foram coletados todos os dados necessários para o cálculo dos scores prognósticos.

Para a análise do RIFLE_{máximo}, a população estudada foi categorizada em dois grupos: grupo de pacientes sem lesão renal aguda + lesão renal aguda RIFLE_{máximo} classe Risco e outro grupo representado por pacientes com lesão renal aguda RIFLE_{máximo} classe Injúria + Falência.

A análise do subgrupo RIFLE_{máximo} Injúria e Falência e sua associação à mortalidade na UTI iniciou-se com a análise da progressão da lesão renal aguda durante o período de permanência na UTI, até o desfecho: alta da UTI ou óbito.

V.5 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Software SPSS* versão 17.0 (SPSS INC. Chicago, IL USA). Estatísticas descritivas foram utilizadas na caracterização da população. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão ou como mediana (intervalo interquartil, 25%-75%) de acordo com a distribuição. A comparação de médias foi realizada por meio do *Teste T*, quando distribuição normal ou *Teste U de Mann-whitney*, quando não. As variáveis categóricas foram analisadas através do *Teste do X^2* ou *teste exato de Fisher*.

Realizou-se análise univariada para analisar a significância estatística da severidade da lesão renal aguda definida pela classificação de RIFLE em relação à mortalidade na UTI.

Logo em seguida, a regressão logística foi utilizada para avaliar o impacto da LRA definida pela classificação de RIFLE nas 24 horas após admissão na UTI e no dia da LRA em qualquer tempo durante a permanência na UTI (RIFLE-1) na mortalidade ajustadas para o modelo prognóstico em estudo (APACHE II).

A capacidade preditora dos modelos prognósticos propostos (score prognóstico APACHE II incorporado à classificação de RIFLE) foi avaliada pela estatística-C, área sob a curva recebedora das características dos observadores- AUROC (*receiver operator*

characteristic)⁴⁹. A Calibração foi realizada pelo do X^2 do *goodness-of-fit* (GOF) de *Hosmer-Lemeshow*⁴⁸. Neste caso um valor de $p > 0,05$ foi considerado boa calibração. A análise comparativa entre as curvas ROC foi realizada utilizando o *MedCalc Software Versão 12.3.0.0 - Mariakerke, Belgium*.

Também foi realizada análise univariada e regressão logística para avaliar o impacto das diferentes características basais na ocorrência do RIFLE_{máximo} Injúria + Falência. As variáveis que se apresentaram estatisticamente significante foram avaliadas em relação à mortalidade. No modelo multivariado, todas as variáveis foram analisadas simultaneamente pela técnica de *Backward*. As variáveis analisadas nesse modelo foram: Sexo feminino, procedência da enfermaria, admissão clínica, o escore APACHE II não renal calculado nas 24 horas de admissão e o SOFA_{máximo} não renal. As variáveis relacionadas à intervenção como: uso de diurético, uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas à admissão na UTI, foram consideradas por meio do escore TISS-28.

A mortalidade e o tempo de sobrevida entre os dois grupos categorizados da amostra classificados pelo RIFLE_{máximo}, foram analisados utilizando como variável *tempo* a permanência na UTI a partir do dia do diagnóstico de RIFLE, por meio do *teste de X^2* e da curva de sobrevida de *Kaplan–Meier*. Para a análise comparativa entre os dois grupos, utilizou-se o teste de *Long-Rank*. Pacientes que receberam alta da UTI foram censurados.

V.6 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Inicialmente foi estimada uma incidência de 20% de mortalidade em pacientes criticamente enfermos², calculando-se um tamanho amostral de 200 pacientes para obtermos 50 desfechos e 5 covariáveis (10 desfechos para cada covariável) no modelo de regressão

logística⁵⁷. Desta forma, estimamos como razoável um tamanho amostral de 200 indivíduos para a obtenção de 50 desfechos e 5 covariáveis (uma covariável para cada 10 desfechos).

V.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pacientes ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa da Real Sociedade Espanhola de Beneficência. Identificação do projeto N.0215/2010.

VI RESULTADOS

No período estudado foram avaliados 200 pacientes, 53,3% (n=107) do sexo feminino, com idade média de 66 anos ($\pm 16,7$). As admissões clínicas foram mais frequentes que as admissões cirúrgicas (67,5% vs 32,5%) sendo, 27,3% por comprometimento do trato respiratório, seguida de 26,3% por lesões neurológicas e 21,7% por causas cardíacas. O tempo de permanência na UTI foram 12 (IIQ: 4-17) dias. O valor do escore APACHE II foi 13,3($\pm 6,6$) e 12,3(± 6), quando subtraída a pontuação equivalente a disfunção renal. O valor do escore TISS-28 foi de 21 ($\pm 7,3$) – (Tabela 04).

Tabela 03 – Características clínicas e demográficas dos pacientes criticamente enfermos definidos pela classificação de RIFLE

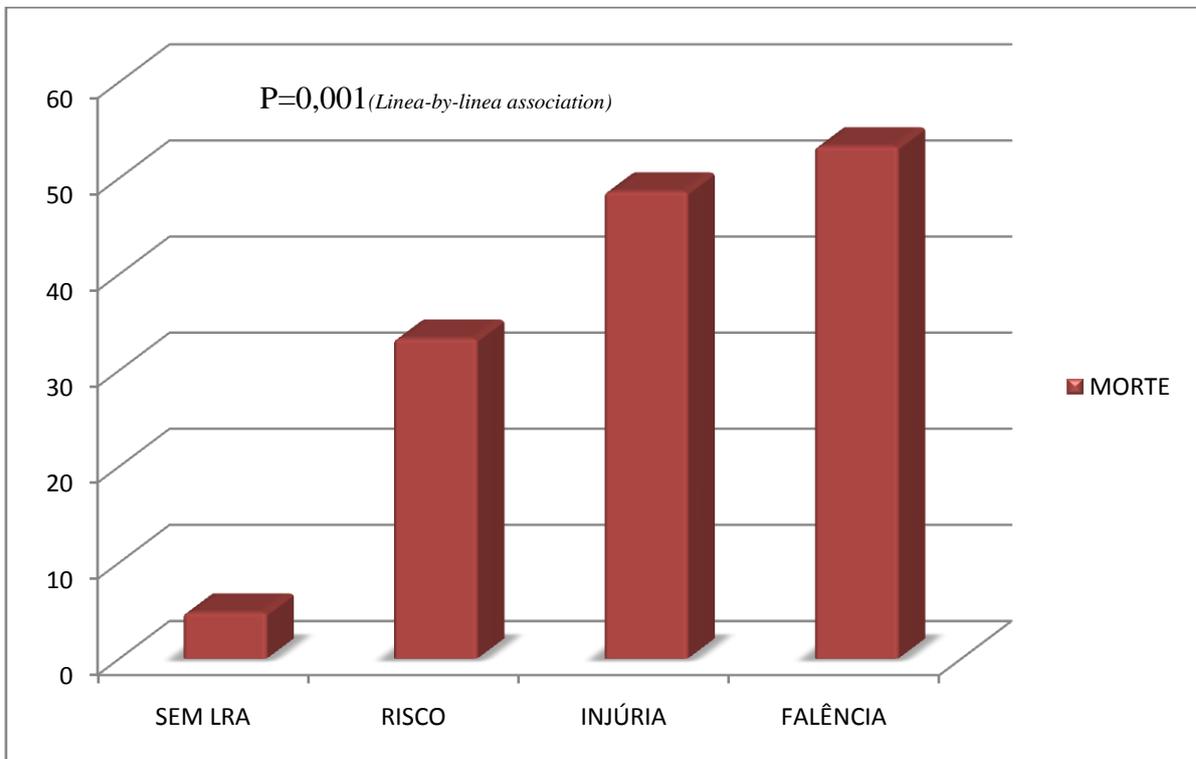
Variável	N=200
Idade (anos) (\pmDP)	66($\pm 16,7$)
Sexo N (%)	
Feminino	107(53,5)
Dias de permanência na UTI (IIQ)	12(4-17)
Comorbidades associadas à admissão N(%)	
DM + HAS e ou DLP	99(49,5)
Câncer /Terapia oncológica	34(17)
ICC classe IV	06(3)
Imunossupressão	3(1,5)
Admissão cirúrgica N(%)	65(32,5)
À admissão na UTI	
Sistema comprometido N(%)	
Respiratório	54(27,3)
Neurológico	52(26,3)
Cardíaco	43(21,7)
Politrauma	2(1)
outros	47(23)
Uso de Ventilação Mecânica N(%)	79(39,5)
Uso de droga vasoativa N(%)	55(27,5)
Uso de furosemida N(%)	54(27)
Pressão arterial média (\pm DP)	94($\pm 26,7$)
Creatinina sérica (mg/dl) (val. mínimo-val máximo)	1,1(0,2-9,8)
APACHE II (\pm DP)	13,3($\pm 6,6$)
APACHE II não renal (\pm DP)	12,3($\pm 5,9$)
SOFA (IIQ)	3(0-5)
SOFA não renal (IIQ)	2,0(0-4)
TISS-28(\pm DP)	20,9($\pm 7,3$)
Glasgow(\pm DP)	13,3($\pm 3,1$)

RIFLE- *Risk, Injury, Failure, Loss, End*; DM: *Diabetes Mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; ICC classe IV: insuficiência cardíaca classe funcional IV; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment Score*. SOFA não renal: *Sequential Organ Failure Assessment Score* sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* versão II. APACHE II não renal: APACHE II sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal. TISS-28: *The Therapeutic Intervention Score System*; Glasgow: Escala de Coma de Glasgow; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartil.

A frequência de lesão renal aguda definida nas 24 horas de permanência na UTI foi 40% (n=80) classificados como classe Risco 6,5% (n = 13), classe Injúria 14,5% (n = 29) e Falência 19% (n = 38) e 47,5% (n=95) quando definida até o dia da alta ou óbito, inicialmente classificados como classe Risco 7,5%(n=15), classe Injúria 17,5%(n=35) e classe Falência 22,5%(n=45). As causas mais frequentes associadas ao desenvolvimento de lesão renal aguda foram: choque séptico 47,2% e sepse 22,5%, seguida de baixo débito cardíaco 17% e outras causas 13%. A mortalidade geral foi de 25,5% (n=51).

A gravidade progressiva da LRA, de acordo com critério de RIFLE para os subgrupos risco, injúria e falência foi associada com aumento da mortalidade de forma linear quando comparado ao grupo de pacientes sem LRA (Figura 01). O risco de morte foi assim classificado: classe Risco - RR= 1,89, IC 95%: 0,97 – 3,38 P= 0,001; classe Injúria - RR= 3,7, IC 95%: 1,71 – 8,08 P= 0,001; classe Falência - RR= 4,79, IC 95%: 2,10 – 10,6 P= 0,001).

Figura 01 – Frequência da mortalidade de acordo com a classificação de RIFLE



A classificação de RIFLE mostrou-se associada à mortalidade independente do escore APACHE II (Tabela 05).

Tabela 04 – O Impacto do critério de classificação de RIFLE na mortalidade na UTI, ajustado para escore APACHE II. Ambos avaliados nas 24 horas após admissão na UTI e no dia da lesão renal aguda.

Variável	OR	df	IC 95%	PP
APACHE II	1,66	1	1,22-2,27	0,001
RIFLE 24h	1,07	1	1,00-1,13	0,026
APACHE II no RIFLE-1	1,04	1	0,98-1,10	0,143
RIFLE-1	2,17	1	1,50-3,29	0,001

OR: Odds Ratio (Razão de Chance); df: graus de liberdade; IC: Intervalo de confiança; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versão II; RIFLE 24h: RIFLE-Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos nas 24 horas de permanência na UTI; RIFLE-1 Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos no dia da lesão renal aguda durante a permanência na UTI.

Observou-se que o APACHE II calculado à admissão na UTI, apresentou estatística-C de $0,74 \pm 0,38$ (IC 95%: 0,66-0,81 P=0,001) em relação a predição de óbito. Após incorporado o escore de RIFLE, o escore APACHE II apresentou estatística-C de $0,77 \pm 0,037$ (IC 95%: 0,70-0,84 P=0,001). O APACHE II quando calculado no dia da lesão renal em qualquer tempo durante a permanência na UTI, apresentou estatística-C de $0,75 \pm 0,38$ (IC 95%: 0,68-0,80 P=0,001) em relação a predição de óbito e após incorporado o escore de RIFLE, o escore APACHE II apresentou estatística-C de $0,80 \pm 0,034$ (IC 95%: 0,74-0,86 P=0,001) (Tabela 06).

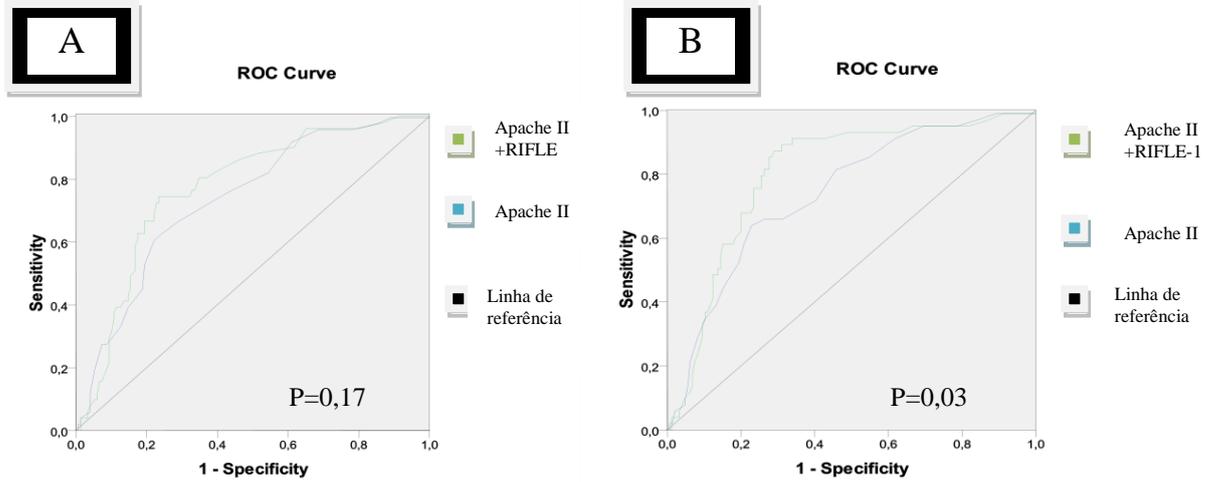
Tabela 05 – Análise do desempenho do escore APACHE II na predição da mortalidade na UTI isoladamente e quando associado ao escore de RIFLE.

	Discriminação			Calibração	
	AUROC	IC 95%	PP	GOF	PP
APACHE II 24h	0,74	0,66-0,81	0,001	9,6	0,289
APACHE II +RIFLE 24h	0,77	0,70-0,84	0,001		
APACHE II no RIFLE-1	0,75	0,68-0,80	0,001	12	0,156
APACHE II + RIFLE -1	0,80	0,74-0,86	0,001		

AUROC= Area Underreceiver operating characteristic; IC= Intervalo de confiança; GOF=goodness of fit; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation version II. RIFLE 24h: RIFLE-Risco, Injúria, Falência, perda, estágio final de doença renal definidos nas 24 horas de permanência na UTI; RIFLE-1 :Risco, Injúria, Falência, perda, estágio final de doença renal definidos em qualquer tempo durante a permanência na UTI.

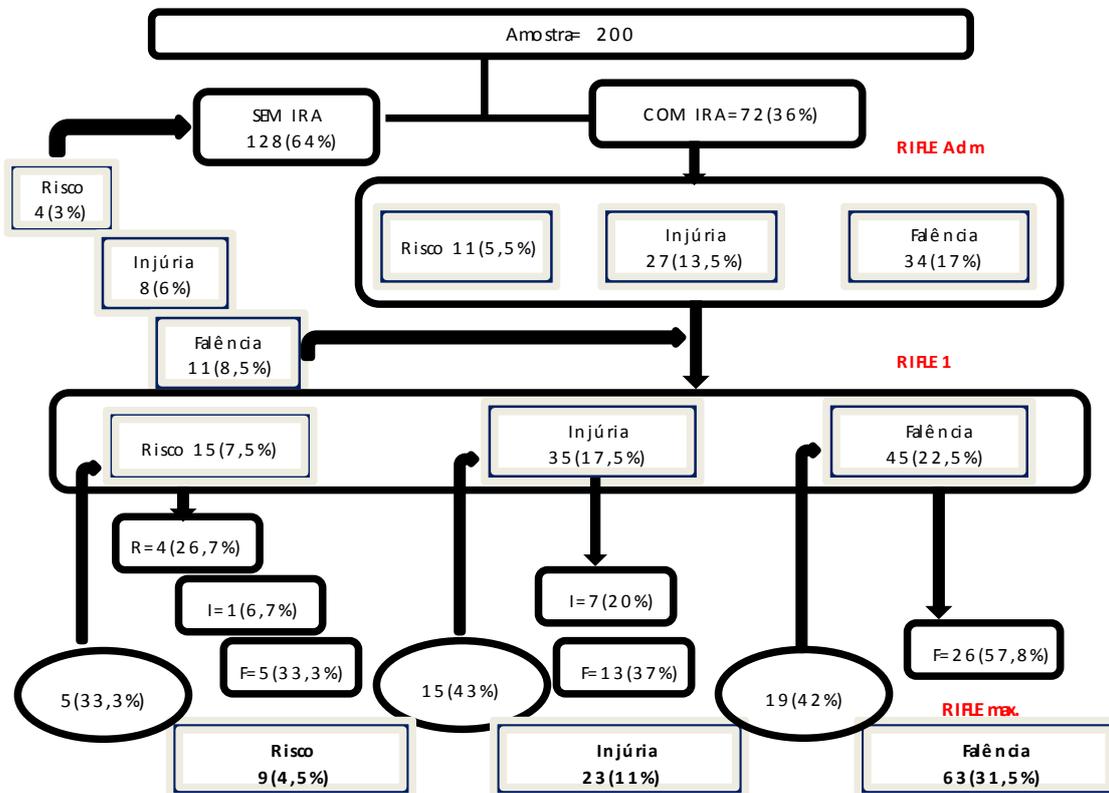
Na comparação entre as curvas ROC, $P=0,17$ e $P=0,03$, respectivamente (Figura 02).

Figura 02 – Análise comparativa entre as curvas ROC do escore APACHE II e calculado após incorporado o escore de RIFLE. A- definidos nas 24 após admissão na UTI. B- definidos em qualquer tempo durante a permanência na UTI.



A análise da progressão da lesão renal aguda durante o período de permanência na UTI, até o desfecho: alta da UTI ou óbito, apresentada na Figura 3.

Figura 3 – Fluxograma da Progressão da Injúria renal durante a permanência na UTI.



RIFLE Adm.=Classificação de RIFLE na admissão na UTI; RIFLE-1=A primeira classificação de RIFLE em qualquer momento do internamento; RIFLE Max.= A maior classificação de RIFLE apresentada durante a permanência na UTI até desfecho: alta ou óbito.

Trinta e seis por cento (36%) dos pacientes foram admitidos na UTI com algum grau de lesão renal aguda, classificados como RIFLE: Risco 5,5%(n=11), Injúria 13,5%(n=27) e Falência 17%(n=34) e 17% desenvolveram LRA após a admissão na UTI. Quarenta por cento (40%) dos pacientes classificados inicialmente como Risco evoluíram para uma fase mais severa de doença, Injúria 6,7% e Falência 33,3% e 37% dos pacientes inicialmente classificados como Injúria, evoluíram para classe Falência.

Dezenove por cento (19%) recuperaram totalmente a função renal, ou seja, retornaram o valor da creatinina sérica ao valor basal ou restabeleceram o fluxo urinário ao um volume maior que 30 ml/h nas 24 horas e 34% tiveram uma recuperação parcial da função renal. O RIFLE_{máximo} apresentado foi: Risco 4,5%(n=9), Injúria 11%(n=23) e Falência 31,5%(n=63).

A mortalidade foi de 53,3% vs 4,4% no subgrupo com LRA RIFLE_{máximo} Injúria +Falência e no subgrupo sem LRA + RIFLE_{máximo} Risco, respectivamente. Observou-se que o RIFLE_{máximo} Injúria +Falência foi associado à mortalidade com o Risco Relativo = 7,46 (3,2-17), X^2 de Person = 62,2 df(1) P=0,001.

O RIFLE_{máximo} Injúria+Falência foi independentemente associado à mortalidade mesmo após ajuste para o escore de severidade de doença, SOFA, avaliado no dia do RIFLE_{máximo} sem a pontuação renal, para o escore de intervenções ,TISS-28 e outras variáveis (sexo, admissão clínica e procedência da enfermaria). Tabela 07.

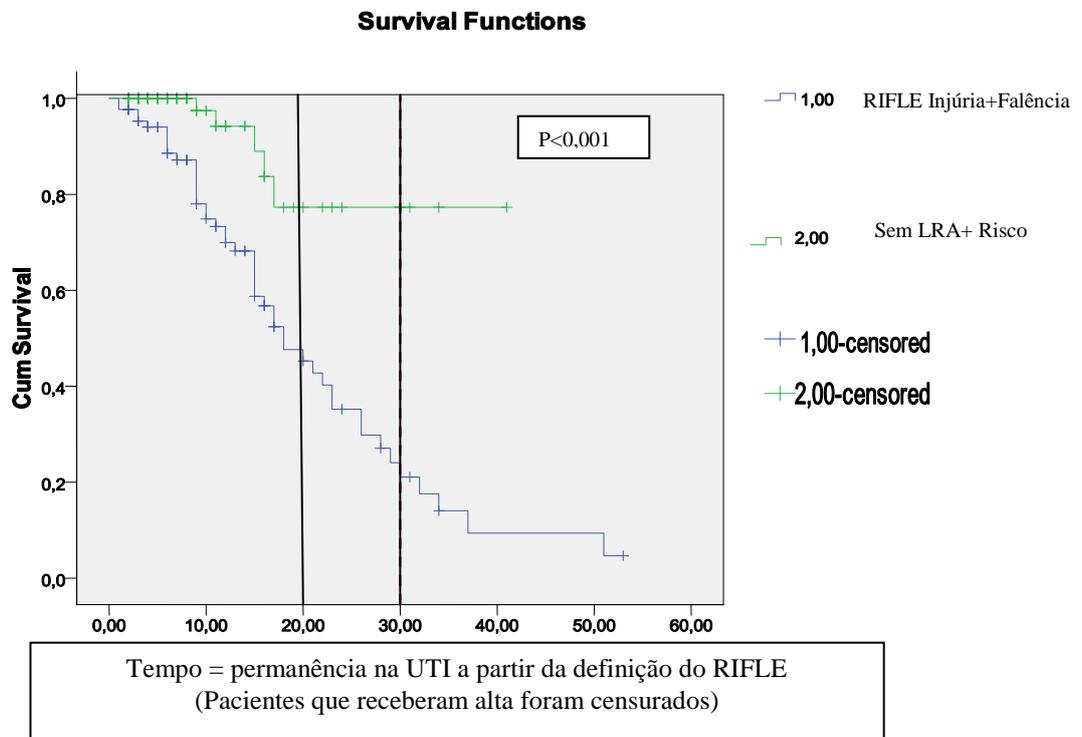
Tabela 06 – Impacto do RIFLE_{máximo} Injúria+Falência na mortalidade ajustada para outras variáveis.

Co-variáveis	OR (IC 95%)	Valor de P
SOFA _{máximo} não renal	1,31(1,11-1,54)	0,001
TISS-28	1,08(1,01-1,15)	0,012
RIFLE _{máximo} categórico	13(4,57-37,6)	0,001

SOFA_{máximo} não renal: *Sequential Organ Failure Assesment Score* sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal calculado no dia do RIFLE_{máximo}; TISS-28: *The Therapeutic Intervention Score System*. RIFLE_{Máximo}: Corresponde ao maior critério de classificação da LRA apresentado em qualquer tempo durante a permanência na UTI. P<0,05

A mortalidade aos 20 e 30 dias de internamento na UTI foi respectivamente de 55% e 80% para o grupo RIFLE_{máximo} Injúria+Falência enquanto o grupo Sem LRA+ RIFLE_{máximo} Risco foi 20% após 20 dias de internamento na UTI, permanecendo estável por todo o período de estudo, na comparação entre as duas curvas de sobrevida o teste de *long-rank*, mostrou $P=0,001$ (Figura 04). Todos os pacientes classificados como Risco que permaneceram nesta classificação sobreviveram.

Figura 04 – Curva de Kaplan-Meier para probabilidade de sobrevida (na UTI) de acordo com os grupos Sem LRA + RIFLE_{máximo} Risco e RIFLE_{máximo} Injúria +Falência.



Os grupos categorizados em Sem LRA+RIFLE_{máximo}Risco e RIFLE_{máximo} Injúria+Falência, diferiram entre si principalmente quanto a idade, uso de furosemida, uso de drogas vasoativas, uso de ventilação mecânica e múltiplas medicações à admissão na UTI. Tabela 08.

Tabela 07 – Comparação dos dados clínicos e demográficos entre os grupos: sem LRA + LRA RIFLE Máximo classe Risco e com LRA RIFLE máximo classe Injúria+Falência

Variável (N)	Sem LRA + RIFLE _{máximo} Risco N=114(57%)	RIFLE _{máximo} Injúria+Falência N=86(43%)	RR(IC:95%)	Valor p
Idade(anos)	63,8(±15,5)	69,8(±16,5)		0,002†
Sexo Feminino	59(51,9%)	48(55,8%)	0,91(0,66-1,25)	0,001°
Comorbidades				
DM/HAS/DLP	39(34,2%)	19(22%)	0,92(0,66-1,27)	0,360°
Câncer /T. Onco	59(51,8%)	40(46,5%)	1,50(1,0-2,0)	0,025°
ICC classe IV	14(12,3%)	20(23,3%)	1,50(0,87-2,8)	0,220°
Tipo admissão				
Clínica	62(54,4%)	73(84,9%)	2,7(1,62-4,5)	0,001°
Cirúrgica	52(45,6%)	13(15,1%)		
Procedência				
Enfermaria	30(26,3%)	56(66%)	2,50(1,70-3,60)	0,001°
Emergência	37(32,5%)	13(15,3%)	0,53(0,32-0,88)	0,006°
C. cirúrgico	38(33,3%)	12(14%)	0,49(0,29-0,83)	0,002°
Outros	99(7,9%)	4(4,8%)	0,70(0,30-1,62)	0,360°
Motivo da admissão				
Respiratório	18(15,8%)	36(43%)	2,0(1,40 -2,60)	0,001°
Neurológico	42(36,8%)	10(12%)	0,37(0,21-0,67)	0,001°
Cardíaco	27(23,7%)	16(19%)	0,84(0,50-1,30)	0,437°
Outros	27(23,7%)	22(26%)		
À admissão na UTI				
Uso de Medicacões Múltiplas	79(69%)	78(90,7%)	2,6(1,4-5,0)	0,001°
Uso de ventilação Mecânica	34(29,8%)	45(52,3%)	1,68(1,0-2,3)	0,001°
Uso de droga vasoativa	16(13,0%)	39(45,4%)	2,2(1,7-2,9)	0,001°
Uso de furosemida	5(4,4%)	49(57%)	3,5(2,6-4,7)	0,001°
Pressão arterial média (±DP)	100(±25,6)	87,4(±26)		0,001†
Creatinina sérica (mg/dl)(±DP)	0,72(±0,27)	1,5(±1,4)		0,001†

LRA: lesão renal aguda;DM: *Diabetes Mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia;T. ONCO:terapia oncológica; ICC classe IV:insuficiência cardíaca classe funcional IV; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; † = *Test T de Student*, ° = χ^2 (Qui -Quadrado), p<0,05.

O grupo com lesão renal aguda RIFLE_{máximo} classe Injúria + Falência apresentou os valores dos escores APACHE II e SOFA mais altos tanto à admissão na UTI, como no dia do diagnóstico da lesão renal aguda e no dia que atingiram o RIFLE_{máximo}, mesmo após retirada a pontuação correspondente a alteração da função renal, quando comparado ao grupo Sem

IRA+ RIFLE_{máximo} Risco. Do mesmo modo, que apresentaram valores mais altos do escore TISS-28 à admissão (Tabela 09).

Tabela 08 – Comparação dos escores prognósticos entre os grupos sem LRA + LRA RIFLE_{máximo} classe Risco e com LRA RIFLE_{máximo} classe Injúria+Falência.

	Todos N=200	Sem LRA +LRA RIFLE _{máximo} Risco N=114(57%)	RIFLE _{máximo} Injúria+ Falência N=86(43%)	Valor de P
<u>Na admissão na UTI</u>				
Escala de coma de glasgow	13,3(3-5)	13,5(3-15)	12,6(3-15)	0,021 [†]
Apache II	13,3(1-38)	10,4(1-24)	18,1(3-38)	0,001 [†]
Apache II não renal	12,3(1-36)	10,3(1-24)	15,9(3-36)	0,001 [†]
SOFA	3,45(0-15)	1(0-10)	5,5(0-15)	0,001 [€]
SOFA não renal	2,62(0-13)	1(0-7)	4(0-13)	0,001 [€]
Tiss 28	20,9(8-44)	19(8-34)	23(11-37)	0,001 [†]
<u>No dia do RIFLE -1</u>				
Apache II não renal	12,4(1-36)	10,3(1-24)	16(3-36)	0,001 [†]
SOFA não renal	2(0-13)	1(0 - 8)	4(0 -13)	0,001 [€]
<u>No dia do RIFLE_{máximo}</u>				
Apache II Não renal	12,4(1- 33)	13,8(8-24)	15,7(8-33)	0,001 [†]
SOFA não renal	2(0-12)	0,5(0-6)	4(0-12)	0,001 [€]

SOFA – *Sequential Organ Failure Assesment Score*. SOFA não renal: *Sequential Organ Failure Assesment Score* sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* versão II. APACHE II não renal: APACHE II sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal. TISS-28: *The Therapeutic Intervention Score System*. RIFLE 1: Corresponde ao primeiro critério de classificação tão logo feito diagnóstico de LRA. RIFLE Máximo: Corresponde ao maior critério de classificação da LRA apresentado em qualquer tempo durante a permanência na UTI. † = *Test T de Student*, € = *Mann-Whitney*; ○ = χ^2 (Qui -Quadrado) $P < 0,05$. Valores expressos em média ou mediana (valor mínimo –valor máximo).

As variáveis independentemente associadas à ocorrência do RIFLE_{máximo} Injúria+ Falência foram: admissão clínica (OR:3,46; IC:1,46-8,20, P= 0,005); procedência da enfermaria (OR:2,94;IC:1,39-6,20, P=0,005); APACHE II >17 na admissão (OR:9,05; IC: 3,65-22,4, p=0,001); TISS- 28 >23 na admissão(OR: 2,91; IC: 1,30-6,52, p=0,001).

VII DISCUSSÃO

No presente estudo, a classificação de RIFLE mostrou-se associada ao risco de morte de forma progressiva com o aumento do escore de classificação e quando definido no dia da lesão renal em qualquer tempo durante a permanência na UTI agregou valor ao desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade.

VII.1 FREQUÊNCIA DA LESÃO RENAL AGUDA

Ao avaliar a frequência da lesão renal aguda definida pelo critério de RIFLE, encontrou-se um valor de 47,5%. Inferior ao resultado encontrado por Hoste *et al* (2006)² de 67% e pelo estudo de Piccinni *et al* (2010)⁴⁰ de 65,3%, acima dos 35,8% de incidência de LRA publicada por Ostemann (2007)⁵⁸ e dos 36% descrita por Bagshaw SM (2008)³¹. Esses valores confirmam a alta frequência de lesão renal aguda em ambientes de cuidados críticos, no entanto, as possíveis explicações para as divergências entre os valores de incidência encontrados são: primeiro, os diferentes tipos de desenhos entre estudos, nos estudos retrospectivos a busca de dados em arquivos de prontuários médicos favorecem a coletas incompletas por perdas de registros,enviesando a identificação da doença; Segundo, o momento da identificação da lesão renal aguda, por exemplo, na admissão, nas primeiras 48 horas ou mesmo os casos de lesão renal aguda desenvolvidos durante todo o período de permanência na UTI; Outra justificativa seria o tipo centro onde foi realizado o estudo. Alguns trabalhos sugerem que centros especializados de cuidados intensivos apresentam frequência de LRA estatisticamente maior que em centros não especializados²⁰. A época em que os dados foram coletados e analisados também pode favorecer a variação dos resultados, o que sugere que a incidência de lesão renal aguda vem aumentando na última década.

A frequência de lesão renal aguda observada por Santos ER (2009)⁵⁹ e por De Abreu KL (2010)⁶⁰, em nosso meio, está mais próxima da frequência relatada no presente estudo. Ambas mostraram que 40,3% de seus pacientes desenvolveram lesão renal aguda.

VII.2 VALOR PROGNÓSTICO INDEPENDENTE E INCREMENTAL DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE

Os achados deste estudo demonstraram que o escore RIFLE foi associado à mortalidade na UTI independente do escore APACHE II e agregou valor ao desempenho do APACHE II na discriminação da mortalidade. Uma provável explicação é que, o critério da redução do fluxo urinário definiu 73% dos casos de LRA na classe mais severa do escore de RIFLE, falência. A classe falência, definida no dia da LRA foi independentemente associada à mortalidade (dado não demonstrado), portanto ao incorporar a classificação de RIFLE, o escore APACHE II incluiu uma característica clínica da lesão renal aguda associada com menor sobrevida: oligúria.

Outro dado observado, foi que o escore APACHE II apresentou estatística- C semelhante, quando calculado tradicionalmente nas 24 horas após admissão na UTI e quando calculado no dia da LRA. Conceitualmente o escore APACHE II inclui 12 variáveis fisiológicas registradas em seus piores valores nas primeiras 24 horas de internação. Uma abordagem que inclua variáveis fisiológicas sem limitação de tempo teria mais acurácia para predizer a chance de sobrevida, como por exemplo, a creatinina sérica do que uma abordagem que as considere só durante à admissão.

O presente estudo não conseguiu provar esse fato, mas estudos anteriores que avaliaram o desempenho do escore APACHE II demonstraram que um modelo prognóstico desenvolvido a partir de uma população geral de pacientes pode ter seu desempenho controverso em subgrupos

específicos, dentre eles, pacientes com LRA. Os autores que encontraram um desempenho insatisfatório do escore APACHE II na discriminação da mortalidade, quando comparado a outros modelos prognósticos, atribuíram ao viés tempo-dependente¹⁰.

Maccariello *et al* em 2008⁵³, por exemplo, avaliaram o desempenho de seis modelos de predição prognóstica em pacientes críticos e necessidade de diálise e observou que a discriminação foi ruim para todos os modelos. O APACHE II apresentou estatística C = 0,61 (IC: 0,55-0,67). Os escores foram calculados nas 24 horas após a internação na UTI.

Por outro lado, Fernandes *et al*¹⁰ ao comparar a performance do escore APACHE II e um escore específico, o ATN-ISS (*individual severity scores of acute tubular necrosis*)¹³ em pacientes admitidos dentro e fora da UTI, demonstrou que no grupo admitido na UTI o escore APACHE II apresentou estatística C= 0,75, semelhante ao encontrado no presente estudo. Os escores prognósticos avaliados no estudo citado foram calculados no dia da avaliação do nefrologista; e o estudo de Parker RA *et al*⁶¹ (1998) demonstrou que o uso do escore APACHE II calculado no dia da diálise em pacientes com LRA é o melhor momento para estratificar risco nesta população, principalmente quando modificado para a presença ou ausência de fluxo urinário (estatística C: 0,74 *versus* 0,80, P= 0,005), no entanto não foi realizada comparação em momentos distintos no referido estudo.

O escore APACHE II não melhorou de forma significativa o seu desempenho quando incorporado à classificação de RIFLE, definida nas 24 horas após a admissão na UTI. Esse achado pode está associado à maior mortalidade no grupo que desenvolveu LRA durante a permanência na UTI, quando comparado aos pacientes que desenvolveram LRA nas 24 horas de admissão (67% *vs* 22%). Todos os pacientes que recuperaram a função renal, seja de forma parcial ou total, desenvolveram LRA nas 24 horas de admissão, enquanto que, os casos de LRA desenvolvidos durante a permanência na UTI progrediram para classes mais severas.

Esse dado afirma a idéia de que o desenvolvimento da LRA em pacientes críticos está associado à gravidade de doença.

VII. 3 ASPECTO PROGRESSIVO DA LESÃO RENAL AGUDA

O critério de classificação de RIFLE permite avaliar a progressão da lesão renal³¹. A lesão renal aguda mostrou sua condição clínica dinâmica onde categorias mais leves progridem para condições mais severas². Mostrou-se neste estudo que 40% dos pacientes classificados como RIFLE classe risco progrediram para classe mais severa, Injúria ou Falência e que tal progressão teve importantes implicações prognósticas. Entretanto, nenhum paciente inicialmente classificado com lesão renal aguda classe Risco e que permaneceu nesta fase de classificação, evoluiu ao óbito.

Hoste *et al*² foi o primeiro a avaliar a progressão da injúria renal aguda em uma grande amostra de pacientes críticos. Em seu estudo, Hoste classificou os pacientes com lesão renal aguda pela classificação de RIFLE com o escore máximo (RIFLE_{máximo}). O conceito de RIFLE_{máximo} para Hoste, assim como neste estudo, foi o maior escore de classificação apresentado durante a permanência na UTI. Hoste mostrou que 56% dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda classificados por RIFLE com classe Risco, evoluíram para classe Injúria ou Falência. No estudo Piccinni *et al.* (2011)⁴⁰, realizado com objetivo de determinar a incidência da lesão renal aguda em 10 UTIs na Itália, demonstrou que dos pacientes inicialmente classificados como Risco 38% progrediram para classe Injúria ou Falência e tiveram pior desfecho. Entretanto, daqueles que recuperaram a função renal total ou parcialmente, 18% dos pacientes do presente estudo e 14% do estudo de Piccinni *et al*, morreram mesmo assim.

Verificou-se, no presente estudo que os pacientes com lesão renal aguda embora fossem mais velhos quando comparados aos pacientes sem lesão renal, esse fato não esteve associado a severidade da lesão renal. No estudo de Hoste, a associação de idade avançada e maior valor no escore de severidade de doença com a ocorrência de lesão renal aguda também não se aplicou aos grupos de pacientes com lesão renal aguda classificados pelo RIFLE que progrediram para o grau mais severo de classificação, ou seja, pacientes que progrediram para a classificação de RIFLE Injúria ou Falência não foram mais velhos, nem ao menos os seus valores de escores de severidade de doença, mesmo após subtraídos a pontuação correspondente a disfunção renal, foram mais altos que aqueles que permaneceram na classe Risco. Confirmando que a severidade da lesão renal aguda associa-se à mortalidade. A análise desse subgrupo não foi realizada no presente estudo em virtude da pequena amostra de pacientes com lesão renal aguda classificados como RIFLE_{máximo} Risco.

VII.4 VALOR PROGNÓSTICO DA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE_{máximo}

Comprovou-se no presente estudo, que a gravidade da LRA, de acordo com a classificação de RIFLE foi um marcador de risco para mortalidade em pacientes criticamente enfermos. Comprovou-se no presente estudo, que o grupo com lesão renal aguda categorizado pela classificação de RIFLE_{máximo} como LRA Injúria + Falência, foi independentemente associado à maior mortalidade e apresentou um maior risco relativo do paciente assim classificado (Risco Relativo = 7,46 IC: 3,2-17,2 P=0,001). Em 2008, Ricci *and colleagues*¹⁷ verificaram que a classificação de RIFLE estava associada ao Risco de morte de forma progressiva com o aumento do escore de classificação. A classe Risco estava associada a RR 2,40 (95% IC 1,94-2,97) de morte em relação aos pacientes sem lesão renal aguda, enquanto

as classes Injúria e Falência estavam associadas com 4,15 (95% IC 3,14-5,48) e 6,37 (95% IC 5,14-7,9) de mortalidade, respectivamente. Estudos anteriores também mostraram resultados semelhantes^{62,2,63,58,64}.

Entretanto, observou-se que os pacientes que desenvolveram lesão renal aguda apresentaram-se mais gravemente doentes, representados por valores mais altos dos escores prognósticos SOFA⁶, APACHE II⁷ tanto à admissão, quanto no dia do diagnóstico da lesão renal aguda e quando atingiram o RIFLE_{máximo}, mesmo após subtraída dos valores dos escores a pontuação equivalente à disfunção renal. Do mesmo modo, foram pacientes mais agressivamente tratados à admissão na UTI representados por valores mais altos do escore TISS-28⁵, quando comparado aos pacientes sem lesão renal aguda. Esse fato também esteve associado à severidade da lesão renal, ou seja, quanto maior a classe de RILE alcançada maior o valor dos escores prognósticos calculados. Isso demonstra que o desenvolvimento da lesão renal aguda, no ambiente de cuidados intensivos provavelmente faça parte de um comprometimento sistêmico mais grave de doenças (como SEPSE e o choque Séptico), mas a severidade da lesão renal está diretamente associada à mortalidade. Esses resultados estão em concordância com estudos anteriores^{2,9,47,40}.

As Alterações fisiopatológicas inerentes a disfunção renal aguda ou os efeitos adversos da terapia renal substitutiva podem ser considerados como fatores coadjuvantes, apesar dos grandes avanços tecnológicos nesta área, terem sua eficiência melhorada e sua morbidade reduzida. Nesse sentido, os procedimentos médicos utilizados têm mais prorrogado o tempo de hospitalização sem reduzir a mortalidade. Porém se a lesão renal aguda é um fator preditivo independente de risco de morte ou um mero coadjuvante de um estado mais severo de doença ainda é controverso^{25,23,63,24}.

Clermont *et al.* (2002)¹⁹ em um estudo prospectivo e multicêntrico, ao comparar o impacto da insuficiência renal aguda e crônica na evolução de pacientes críticos, perceberam

que os pacientes com lesão renal aguda que não necessitaram de diálise apresentaram uma mortalidade maior que os pacientes sem lesão renal aguda. Por sua vez, a mortalidade apresentada pelos pacientes com lesão renal aguda que necessitaram de diálise foi duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes com insuficiência renal crônica. Esse dado sugere que o aumento da mortalidade associada à lesão renal aguda não é simplesmente pela perda da função do órgão isoladamente e sim, por toda circunstância clínica que envolve essa síndrome.

VIII LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Algumas considerações devem ser feitas: primeiro, o ADQI recomendou o uso da equação da MDRD como opção para a falta da creatinina sérica. Sendo essa equação uma estimativa do valor da creatinina sérica, os resultados publicados sobre a sua acurácia são conflitantes. Embora o valor estimado da creatinina sérica tenha sido considerado em apenas 20% da amostra desse estudo, o emprego dessa determinação pode ter contribuído para erros de classificação. Sabe-se que a creatinina sérica calculada não substitui a creatinina real, mas a validação da MDRD não foi o objetivo desse estudo; segundo, houve dificuldades na abordagem dos pacientes e de seus familiares, devido à grave condição clínica dos mesmos impossibilitando a obtenção de uma amostra maior, o que permitiria a realização de análise dos subgrupos.

Assim como, os pacientes avaliados são provenientes de um único centro de pesquisa. Isso exige, de certa forma, cautela na extrapolação dos dados aqui apresentados para outros serviços.

Um ponto de destaque para este estudo foi ter realizado uma avaliação simultânea de um escore prognóstico geral de severidade de doença, APACHE II, associado a um escore específico, RIFLE. Além disso, existem poucos trabalhos que procuraram avaliar o escore de RIFLE em uma análise prospectiva e obedecendo às normas preditas pelo ADQI. Uma análise “em tempo real” permite a aproximação da realidade diária dos cuidados da terapia intensiva e dar mais confiabilidade dos dados coletados e às análises estatísticas realizadas.

Novos estudos devem ser direcionados à análise da população quando na classe Risco, cuja própria denominação sugere, tem alta probabilidade de progredir às categorias mais severas e com desfechos muitas vezes irreversíveis e fatais.

Há uma tendência atual de atribuir à integração de novos biomarcadores com os critérios de classificação um refinamento maior na detecção da LRA na tentativa de melhorar seu poder discriminatório embora a sua validação ainda deva ser testada, preferencialmente em modelos prospectivos.

IX CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho indicam que:

- A gravidade da LRA, definida pela classificação de RIFLE foi um marcador de risco para mortalidade em pacientes criticamente enfermos.
- Contribuiu para melhorar o desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade nessa população, quando calculado no dia da LRA.
- A LRA provou seu aspecto dinâmico, onde categorias mais leves progridem para categorias mais severas e com desfechos irreversíveis.
- O RIFLE_{máximo} Injúria+Falência apresentou maior risco de morte quando comparado à aqueles que permaneceram na classe Risco ou que não desenvolveram LRA, mesmo após ajuste para a severidade de doença e escore de intervenção, confirmando que a severidade da lesão renal está associada à severidade de doença e à mortalidade nessa população.

X ABSTRACT

Introduction: RIFLE classification defines three criteria of severity in acute kidney injury (AKI): Risk, Injury and Failure. Severity of AKI was associated with mortality. However, its incremental value to the discriminatory power of APACHE II in relation to mortality in critically ill patients is not known, and is little evaluated in prospective studies. **Objective:** Analyzing whether RIFLE classification adds value to the performance of APACHE II mortality discrimination in critically ill patients and to evaluate prospectively the association of RIFLE_{maximum} Injury+Failure with mortality in this population. **Methods:** An observational study of prospective cohort of 200 patients admitted to the ICU, from July 2010 to July 2011. **Results:** The age of the sample was 66 (\pm 16.7) years, 53.3% female. The ICU mortality was 25.5%. APACHE II had C-statistics of 0.75 ± 0.038 (95% CI: 0.68 to 0.80; $P = 0.001$) and 0.80 ± 0.034 (95% CI: 0.74 to 0.86; $P = 0.001$) after the incorporation of the RIFLE classification, concerning the prediction of death. Comparison between AUROCs was $P = 0.03$. Forty percent of patients initially classified as Risk were observed as progressing. Mortality was 53.3% *versus* 4.4% in the subgroups with AKI RIFLE_{maximum} Injury + Failure and no AKI + RIFLE_{maximum} Risk, respectively. RIFLE_{maximum} Injury+ Failure was associated with mortality after adjustment for other variables (OR: 13 95% CI: 4.57 to 37.6; $P = 0.001$). **Conclusion:** The severity of AKI, as defined by RIFLE classification was a risk marker for mortality in critically ill patients, and improved the performance of APACHE II in predicting the mortality in this population. RIFLE_{maximum} Injury +Failure showed a higher risk of death, compared to those who remained in the Risk class or who did not develop AKI, even after adjustment for severity of illness and intervention.

Key words: Acute Kidney Injury; Intensive Care Unit; Mortality; Prognostic; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Disease Severity Index.

XI REFERÊNCIAS

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, and Bates DW. Acute injury, Mortality, Length of stay, costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-3370.
2. Host EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, and Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are association with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10:R73
3. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:557-560.
4. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, and Lawrence DE. APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;8(9):591-597.
5. Miranda DR and Rijk AP. Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 item-results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24(1):64-73.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, and et al. The SOFA-(sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care.* 1985;13(10):818-829.
8. Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, and Barreti P. Assessment of mortality and specific index in acute renal failure. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(6):318-322.
9. Batista PB. Revisão/Atualização em Insuficiência Renal Aguda: Prognóstico da insuficiência renal aguda. *J Bras Nefrol.* 1997;19(1):89-94.
10. Fernandes NM, Pinto PS, Lacet TB, and et al. APACHE II and ATN-ISS in acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) and no-ICU. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(4):434-441.
11. Rocco JR, Soares M, Cariello PF, and et al. Performance of eight Prognostic Scores in Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2005;17(3):165-169.
12. Sachdeva and Ramech C. Statistical basis and clinical applications of severity of illness scoring system in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 1999;5(3):180.

13. Liaño F, Gallego A, Pascual J, and et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron*. 1993;63(1):21-31.
14. Metha RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, and Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1350-1357.
15. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, and Lim W. Acute Kidney Injury: Controversies Revisited. *Int J Nephrol*. 2011;ID762634:1-17.
16. Bellomo R, Ronco c, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, and workgroup. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second international Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212.
17. Ricci Z, Cruz D, and Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73:538-546.
18. Host EA and Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:531-537.
19. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, and Johson JP. Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. 2002;62:986-996.
20. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, and et al. Acute Renal Failure in critically Ill Patients. A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-818.
21. Metha RL, Pascual MT, Soroko S, and et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-1621.
22. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, Bagga A, and Levin A. Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:881-886.
23. Host EA and Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care*. 2008;36(4):S146-S151.
24. Ponce D, Zorzenon CP, Dos Santos NY, Teixeira UA, and Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):321-326.
25. Bucuvic EM, Ponce D, and Balbi AL. Risk factors for mortality in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):156-161.

26. Park WY, Hwang EA, Jang MH, Park SB, and Kim HC. The Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Units. *Korean J Intern Med.* 2010;25(2):181-187.
27. Bellomo R, Ronco c, Kellum JA, Metha RL, and Palevsky P. The Second international Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-R212.
28. Cruz D, Ricci Z, and Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN- time for reappraisal. *Crit Care.* 2009;13(3):211.
29. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, and Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):354-360.
30. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença RV, Machado J, and Rocha E. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2007;33:597-605.
31. Bagshaw SM, George C, Dinu I, and Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1203-1210.
32. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, and Goldstein SL. Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury varies with Definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):948-954.
33. Ricci Z, Cruz D, and Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:201-208.
34. Murugan R and Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:209-217.
35. Magro MC; Vattimo. MD Impact of Cystatin C and RIFLE on Renal Function Assessment After Cardiac Surgery. *BIOL. RES. NURS* 2012 mayo 24

36. Teasdale G and Jannett B. Assessment of coma and empaired consciusness. *Lancet*. 1974;13(7):81-83.
37. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, and et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2739-2744.
38. Siew E, Matheny ME, Ikizler A, and et al. Commonly used the surrogates for baselines renal fuction affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77(6):536-542.
39. Zavada J, Host EA, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, Bellomo R, Kellum JA, and and for the AK16 investigators.A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3911-3918.
40. Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giuta F, Michetti V, Iannuzzi C, Belluomo AC, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, and Ronco C.Prospective multicenter study on epidemiology os acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiology*. 2011;77(0):1-12.
41. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, and Goldsmith D.Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1833-1839.
42. Metha RL, Kellum JA, Shah S, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, and Levin A.Acute Kidney Injury Network: report of a initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2007;11:R31.
43. Bagshaw SM, George C, and Bellomo R.A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):1569-1574.
44. Gaião S and Cruz D.Basiline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3812-3814.
45. Lopes JA, Fernandes P, Jorge s, gonçalves S, Alvarez A, Silva ZC, França C, and Prata MM.Acute kidney injury in intensive care units patients: a comparision between the RIFLE and the Acute Kidney Injury network Group classification. *Crit Care Med*. 2008;12(4):R110.
46. Ostermann M, Chang R, and and the Riyadh ICU Program Users Group.Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care Med*. 2008;12(6):R144.

47. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, and et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):690-696.
48. Lameshow S and Hosmer DW. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression model. *Am J Epidemiol*. 1982;111:92-106.
49. Hanley JA and McNeil BJ. The meaning and use of the area under receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
50. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, and et al. The APACHE III prognostic system. *Chest*. 1991;100:1619-1636.
51. Zimmerman JE, Kramer AA, MacNair DS, and Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;34(5):1297-1310.
52. Batista PB, Cendoroglo Neto M, dos Santos OF, Carvalho Bacelar AC, Batista Campos G, and Dos Santos ES. Evaluation of prognosis indexes in critical acute renal failure patients. *Ren Fail*. 2004;26(5):545-552.
53. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Ismael M, Valença RV, Machado J, Rocha E, and Soares M. Performance of Six Prognostic Scores in Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):115-123.
54. Zhu BP, Lameshow S, Hosmer DW, Klar J, Avrunin J, and Teres D. Factors affecting the performance of the models in the Mortality Probability Model II system and strategies of customization : a simulation study. *Crit Care Med*. 1996;24(1):57-63.
55. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, and Roth D. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine; A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(6):461-470.
56. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, and et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference. American College of chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-1655.
57. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, and Feinstein AR. Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-1379.
58. Ostermann M and Chang R. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-1843.
59. Santos ER. RIFLE: association with mortality and length of stay in critically ill acute kidney injury patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):359-368.

60. De Abreu KL, Silva Junior GB, Barreto AG, and et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian J Crit Care Med.* 2010;14(3):121-128.
61. Parker SA, Himmelforb J, Tolhoff Rubin N, Chandran P, Wingard RL, and Hakim RM. Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):432-443.
62. Bagshow SM, George C, and Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis : a multicenter evaluation. *Crit Care.* 2008;12(2):R47.
63. Lopes JA, Fernandes P, Jorge s, gonçalves S, Alvarez A, Silva ZC, França C, and Prata MM. Acute kidney injury in intensive care units patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury network Group classifications. *Crit Care.* 2008;12(4):R110.
64. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, and Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913-1917.

XII ANEXOS

ANEXO I - FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO 2010- ETAPA I 24H APÓS ADMISSÃO

NOME _____ UTI _____ LEITO _____

1-SEXO -MASC/FEM 2- IDADE- _____ (<44/45-54/55-64/65-74/>75)

3-RAÇA –B /N /P 4-DATA DA ADMISSÃO _____ DATA DO DESFECHO _____

-MOTIVO DA ADMISSÃO

clínicos	
INSUFICIÊNCIA OU FALÊNCIA RESP	TRAUMA
Asma/alergia	Politraumatismo
DPOC	TCE
Edema pulmonar (não cardiogênico)	SISTEMA NEUROLOGICO
Pós parada respiratória	Síndrome comicial
Aspiração/envenenamento/tóxico	Hemorragia intacraniana
Embolia pulmonar	CAUSAS DIVERSAS
INFECÇÃO PULMONAR	Intoxicação exógena
Neioplasia do sistema respiratório	Cetoacidose diabética
Insuficiência ou falência cardiovascular	Sangramento gastrointestinal
HAS	Cirúrgicos:vindos do CC ou sal. De CRPA
Arritmia	OUTRAS
ICC	Politrauma
Choque(hemorrágico/hipovolêmico)	Doença cardiovascular crônica
ICO	Cirurgia vascular periférica
Sepse	Cirurgia cardíaca valvular
Pós –parada cardíaca	Craniotomia por neoplasia
Choque cardiogênico	Revascularização miocárdica
Aneurisma dissecante da aorta torácica/abdominal	Politrauma

6-DOENÇA PREVIA ASSOCIADA _____ Creatinina Basal _____ MDRD _____

7-ECG admissão _____ SCORE APACHE II admissão _____ SCORE SOFA admissão _____

DADOS LABORATORIAIS na admissão

temperatura	BIL T/DIR/IND	Na	Ur	PAS	FR	PAD	ALBUMINA
FC	LEUCO	TGO	TGP	TEMP	PO2	K	LACTATO
FIO2	BIL T/DIR/IND	HT	HB	PCO2	PAM	FIO2/PO2	PLAQUETAS
PH	LEUCO		AMILASE	PAM	FR		ALBUMINA

EVOLUÇÃO DA CREATININA E DEBITO URINÁRIO

dia							
Cr/DU							
DIA							
Cr/DU							
DIA							

FICHA DE AVALIAÇÃO DO ESCORE TISS -28 da admissão

ATIVIDADE	monitorização de rotina (ECG, SVR, BH)	5	
	laboratório (bioquímica e culturas)	1	
BÁSICA	medicação única (IV,IM SC e/ou oral enteral)	2	
	múltiplas medicações IV (+de 1 droga continua ou intermitente)	3	
	trocas rotineiras de curativos cirúrgicos 1x ao dia	1	
	trocas frequentes de curativos cirúrgicos e ou lesões extensas-queimado grave	1	
	cuidado com drenos(exceto SNG e SNE)	3	
	soma total		
	VENTILATÓRIO	VM :qualquer forma de ventilação MEC. e/ou assistida, c/ ou s/ peep; vent. Espontânea c/peep	5
		Suporte ventilatório: vent. espontânea através de TOT s/peep: O2 suplementar de qualquer forma exceto se incluso no item anterior	2
		cuidado com vias aéreas artificiais: TOT ou traqueostomia	1
tratamento para melhora da fç pulmonar: fisio, espirometria, inalação, aspiração traqueal		1	
soma total			
Suporte cardiovascular		uma droga vasoativa	3
	duas ou mais drogas vasoativas:independente do tipo e dose	4	
	Reposição volêmica p/ grandes perdas:vol> 3l/m/dia	4	
	cateter arterial (PAM)	5	
	swan-gans: com ou medida de debito	8	
	acesso venoso central	2	
	RCP nas últimas 24h	3	
soma total			
Suporte	técnicas de hemofiltração e dialíticas	3	
	controle da diurese	2	
	diurese ativa:furosemida>0,5/mg/kg/dia,por sobrecarga hidrica	3	
	soma total	8	
Suporte neurológico metabólico	PIC	4	
	tratamento de acidose ou alcalose metabólica complicada	4	
	nutrição parenteral	3	
	nutrição enteral:SNG,SNE, gastro ou jejunostomia	2	
	soma total	13	
Intervenções Inespecíficas	1 das seguintes intubação naso ou orotraqueal;colocação de marcapasso; cárdio-versão,endoscopia,cirurgia de emergência nas ultimas 24h,lava-gem gástrica	3	
	mais de uma das intervenções descritas anteriormente	5	
	intervenções fora da UTI:cirurgia ou procedimento diagnósticos	5	

Adaptado do livro:CONDUTAS NO PACIENTE GRAVE;3 edição . Elias Knobel

FICHA DE AVALIAÇÃO-ETAPA DA AVALIAÇÃO NEFROLÓGICA

ETAPA II- RIFLE

Nome _____

LRA? SIM NÃO CLASSIFICAÇÃO de RIFLE- ____

MODO DE CLASSIFICAÇÃO: DU ou TFG/Cr EM QUAL DIA DO INTERNAMENTO ?

SE PERMANECER EM TTO. CONSERVADOR SEGUIR A BAIXO

DIA						
CR/DU						
DIA						
CR/DU						

Houve piora do SCORE de RIFLE RIFLE=_____

Houve melhora do SCORE de RIFLE RIFLE=_____

AVALIAÇÃO DA DIÁLISE

ESCORE DE RIFLE QUANDO INDICADO A DIÁLISE _____

13-MOTIVO DA INDICAÇÃO DA DIÁLISE

HIPERCALEMIA	HIPERVOLEMIA	APORTE OBRIGATORIO DE VOL. (DIETA ENTERAL OU PARENTERAL)
SINTOMAS URÊMICOS	OUTROS	

14-TIPO DE DIÁLISE: IHD CVVHD CVVHDF UF

15-COMPLICAÇÕES DA HD _____

16-DIAS EM DIÁLISE _____

17-DESFECHO: ÓBITO _____ ALTA _____

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M Ž F Ž
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE ESTADO.....
 CEP:..... TELEFONE(S): DDD (.....).....
 CONTATO:.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M Ž F Ž
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *Insuficiência Renal Aguda em unidade de terapia intensiva : epidemiologia, evolução clínica e impacto na mortalidade intra-hospitalar*

2. PESQUISADOR:**Dra. Kátia de Macêdo Wahrhaftig**

3. CARGO/FUNÇÃO: Médica Nefrologista

4. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 11847

III. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO NECESSÁRIO

Nome: **KATIA DE MACÊDO WAHRHAFTIG**
 Endereço: RUA ARTESAÕ JOÃO DA PRATA N. 154, APT 403-B

DURAÇÃO DA PESQUISA : **12 MESES**

ANEXO III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

A Insuficiência renal aguda se caracteriza por uma alteração (perda) da função renal de forma abrupta. Os rins são responsáveis pelo equilíbrio dos líquidos e eletrólitos em nosso organismo. Infecções, medicamentos (antibióticos), idade avançada, cirurgia cardiovascular são alguns dos fatores que podem comprometer a função renal em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva. Uma vez instalada, a insuficiência renal, altera em muito a evolução clínica destes pacientes.

Este trabalho de pesquisa tem como objetivo conhecer melhor o perfil dos pacientes que atualmente preenchem os leitos das Unidades de terapia intensiva, e em um contexto mais específico aqueles que desenvolvem Insuficiência renal aguda, para que medidas de intervenção e/ou prevenção clínicas futuras possam ser desenvolvidas e melhores resultados sejam obtidos na evolução clínica destes pacientes.

A pesquisa será feita através de coleta de dados registrados em prontuário médico: história clínica, resultados de exame laboratorial e dados vitais durante o tempo de sua permanência na UTI. O pesquisador não terá nenhuma influência nas condutas médicas em relação ao paciente, assim como nenhuma conduta médica será tomada em virtude da pesquisa.

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

Salvador, de de 200_

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO IV – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Comitê de Ética em Pesquisa

Salvador, 12 de maio de 2010.

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO Nº 015/2010

TÍTULO DA PESQUISA- “Insuficiência renal aguda dialítica em Unidade de Terapia Intensiva : Epidemiologia, evolução clínica e impacto na mortalidade intra-hospitalar .

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Kátia de Macedo Wahrhatfg

INSTITUIÇÃO: Hospital Espanhol

2. OBJETIVO DO ESTUDO, METODOLOGIA, ASPECTOS TÉCNICOS E ÉTICOS

1-Aferir a incidência de desenvolvimento de insuficiência renal aguda dialítica nos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva e correlacionar com fatores de risco para IRA.

2-Estudo de corte longitudinal, prospectivo.

3-Tamanho amostral: amostra de conveniência (casos consecutivos no período de 12 meses, cerca de 200 pacientes).

3. PARECER DO RELATOR:

O presente trabalho envolve um tema de relevância para a Terapia Intensiva e Nefrologia. O projeto está descrito com clareza, objetividade, concisão, completude, bem fundamentado e adequado às normas previstas.

O trabalho tem pertinência e valor científico. Do ponto de vista da análise ética, não há limitações à sua realização.

Assim, diante do exposto acima, considero o projeto **APROVADO**.

4. PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Espanhol, acatando o parecer do relator designado para o referido projeto, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa, estando o mesmo de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97.

Cordialmente,

Dr. Fábio Vilas-Boas
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do Hospital Espanhol

Dr. Fábio Vilas-Boas
Cardiologista
CRM 11373

XIII PRODUÇÃO CIENTÍFICA

ARTIGO I - A CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE MELHORA O PODER PROGNÓSTICO DO ESCORE APACHE II NA DISCRIMINAÇÃO DA MORTALIDADE EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS?

A classificação de RIFLE melhora o poder prognóstico do escore APACHE II na discriminação da mortalidade em pacientes criticamente enfermos?

Does RIFLE classification improve prognostic value to the APACHE II score in critically ill patients?

Kátia M. Wahrhaftig^{1,2}, Luis C. L. Correia³, Denise Matias⁴, Carlos A.M. De Souza^{3,5}

1,2. Medical Nephrologist of Nephrology Department, Royal Spanish Society of Beneficence Hospital; Postgraduate Student (stricto sensu), School of Medicine and Public Health, Bahia Foundation for the Development of Sciences.

3. Doctor of Medicine and Health, Adjunct Professor of School of Medicine and Public Health.

4. Medical obstetrician Postgraduate Student (stricto sensu), School of Medicine and Public Health, Bahia Foundation for the Development of Sciences.

5. Coordinator of Nephrology Department, Royal Spanish Society of Beneficence Hospital.

Institutions:

1. Department of Postgraduate Medicine and Human Health, Bahia School of Medicine and Public Health (EBMSP), Address: Avenida D. João VI, 275, PAV.II, 2º andar, sala 07 – Brotas – Salvador-Ba, CEP: 40.290-000.

2. Nephrology and Intensive Care Department of the Royal Spanish Society of Beneficence Hospital, Address: Avenida Sete de Setembro, nº 4.161, Barra, Salvador, Bahia, Brazil

Financial Support: No

Correspondence to:

Kátia de Macedo Wahrhaftig
Rua Artesão João da Prata, 154/403-B
CEP: 41815-210
Salvador, Ba, Brazil
Tel: 55 (71) 3353-6608; Fax: 55(71) 3336-8584
e-mail: katitamw@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A classificação de RIFLE define três critérios de severidade da lesão renal aguda (LRA): Risco, Injúria e Falência. Foi associada à mortalidade conforme a gradação da severidade da LRA. Entretanto, não é conhecido se o escore APACHE II associado à classificação de RIFLE resulta em maior poder discriminatório em relação à mortalidade em pacientes críticos. **Objetivo:** Analisar se a classificação de RIFLE agrega valor ao desempenho do escore APACHE II discriminação da mortalidade em pacientes criticamente enfermos. **Metodologia:** Estudo observacional de coorte prospectiva de 200 pacientes admitidos na UTI, de julho/2010 a julho/2011. Os pacientes incluídos eram maiores de 18 anos, permaneceram mais de 24 horas na UTI e assinaram o Termo de consentimento livre esclarecido. Foram excluídos aqueles com história de doença renal crônica ou transplante renal. **Resultados:** A idade da amostra analisada foi de 66 ($\pm 16,7$) anos, 53,3% do sexo feminino. A mortalidade geral na UTI foi 25,5%. A severidade da LRA apresentou maior risco de morte: classe Risco (RR=1,89 IC:0,97–3,38; P=0,001), classe Injúria (RR=3,7 IC:1,71–8,08; P=0,001) e classe Falência (RR=4,79 IC:2,10–10,6; P=0,001). O APACHE II apresentou estatística-C de $0,75 \pm 0,038$ (IC 95%: 0,68-0,80 P=0,001) e $0,80 \pm 0,034$ (IC 95%: 0,74-0,86 P=0,001), após incorporado à classificação de RIFLE, em relação a predição de óbito. A comparação entre as AUROCs, P=0,03. **Conclusão:** A gravidade da LRA, definida pela classificação de RIFLE foi um marcador de risco para mortalidade em pacientes criticamente enfermos, e melhorou o desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade nessa população.

Palavras-chave: Insuficiência renal aguda; Unidade de Terapia Intensiva; Mortalidade; prognóstico; APACHE II, índice de severidade de doença.

ABSTRACT

Introduction: The RIFLE classification defines three classes of severity of Acute Kidney Injury (AKI): Risk, Injury and Failure and was risk marker for mortality in critically ill patients. **Objective:** To evaluate whether the RIFLE classification adds value to the performance of APACHE II score in the discrimination of mortality, in critically ill patients. **Methodology:** A prospective cohort study of 200 patients admitted to the intensive care unit ICU, from July 2010 to July 2011. The patients included in the study were over the age of 18, stayed for more than 24 hours in the ICU, and signed consent forms. Those patients with a history of chronic kidney disease or kidney transplant and who remained in the ICU until 24 hours were excluded. All the prognostic scores were calculated at admission to avoid the time-dependent bias. The outcome of interest was the ICU mortality. **Results:** The age was 66 (± 16.7) years, 53% female. The nonsurgical admissions were more frequent than surgical admissions (67.5% vs 32.5%) and impairment of the respiratory tract was the most common problem that led to ICU admission, followed by neurological and cardiac causes (27.3%, 26.3%, 21.7% respectively). The ICU mortality rate was 25.5% (n=51). APACHE II had C-statistics of 0.74 ± 0.038 (95% CI: 0.66-0.81 P=0.001) and C-statistic 0.77 ± 0.037 (CI 95%: 0.70-0.84 P=0.001), after the incorporation of the RIFLE classification, concerning the prediction of death. **Conclusion:** The RIFLE classification was associated with mortality and improve prognostic value the performance of APACHE II in the discrimination of mortality in critically ill patients.

Keywords: Acute kidney injury, prognosis, APACHE II, mortality, intensive care unit, Severity of illness index.

INTRODUÇÃO

A epidemiologia, evolução e tratamento da Lesão Renal Aguda (LRA) em pacientes críticos, somente foram melhor avaliados a partir da introdução de Unidades Terapia Intensiva (UTI) e do surgimento de periódicos dedicados a medicina intensiva por volta dos anos 70¹. Entretanto, só a partir da década de 80 é que foram elaborados escores de severidade da doença, os quais foram aperfeiçoados nos anos 90, destacando-se o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE)², o *Therapeutic Interventions Scoring System* (TISS)³ e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁴. O escore APACHE II⁵ é o modelo mais citado na literatura e o mais utilizado na atualidade, sendo recomendado através de portaria ministerial no Brasil desde 1998⁶. Esses modelos prognósticos são utilizados em UTI para prever o desfecho de pacientes com determinada doença grave, inclusive a lesão renal aguda, sendo o escore APACHE II o instrumento de predição mais utilizado nessa população⁷. Os trabalhos realizados que avaliaram o poder do escore APACHE II na discriminação da mortalidade, encontraram valores de 0,75 a 0,90^{8,6,9}. Valores considerados excelentes. No entanto, os resultados das análises de seu desempenho em subgrupos são controversos^{8,10}, o que tem estimulado o desenvolvimento de modelos específicos^{11,12}.

O *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) publicou, em 2004, a classificação de RIFLE na tentativa de uniformizar a definição de insuficiência renal aguda¹³. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal); *Injury* (injúria ou lesão para o rim); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal); *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal). (Tabela1)

Em vários estudos publicados que utilizou a classificação de RIFLE, os resultados mostraram uma correlação linear entre o escore de RIFLE e morte, ou seja, o risco de morte aumenta à medida que aumenta a severidade da doença^{14,15,16}. Embora o desempenho dos modelos prognósticos tenha sido semelhante ao demonstrado pela classificação de RIFLE na

discriminação de mortalidade hospitalar¹⁷, esta classificação só leva em consideração um sistema, o renal, dentre um complexo mais amplo da severidade de doença. Assim, é provável que seu desempenho não seja melhor que os escores gerais, mas pode ter o seu valor discriminatório agregado a eles.

Não é conhecido se o escore APACHE II associado à classificação de RIFLE resulta em maior poder discriminatório em relação à mortalidade em pacientes críticos. Assim, foi desenvolvido este estudo cujo objetivo foi avaliar se a classificação de RIFLE melhora o desempenho do modelo prognóstico geral de severidade de doença (APACHE II), nestes pacientes.

MÉTODOS

Seleção da População

A amostra foi construída por 200 pacientes. Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos e tempo de permanência superior a 24 horas nas UTI. O estudo foi realizado em Hospital terciário brasileiro, no período de julho de 2010 a julho de 2011. Foram excluídos pacientes com história de doença renal crônica ou transplante renal e aqueles que permaneceram por menos de 24 horas na UTI.

Todos os pacientes após serem informados sobre o objetivo do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolo do Estudo

Este é um estudo observacional de coorte prospectiva, no qual os pacientes foram seguidos durante sua permanência na UTI até o desfecho, alta ou óbito. O pesquisador não era membro da equipe de assistência aos pacientes e não participou das decisões terapêuticas relativas a esses indivíduos. Diariamente, foram coletadas do prontuário médico informações sobre dados demográficos, condições que determinaram a internação, dados referentes à evolução clínica e dados laboratoriais.

A classificação de RIFLE foi utilizada obedecendo aos pré-requisitos orientados pelo *Acute Dialysis Quality Initiative Group*¹⁴ para definição e classificação da insuficiência renal aguda. Não foram considerados os critérios evolutivos do RIFLE: perda da função renal e estágio final da função renal. A Creatinina Sérica (sCr) basal foi considerada como o menor valor encontrado antes da admissão do paciente na UTI. Quando desconhecida, a creatinina sérica basal foi obtida aplicando-se a fórmula do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)¹⁸ simplificada. Foi considerada normal uma Taxa de Filtração Glomerular (TGF) de 75 ml/min/1,73 m², como a seguir:

$$\text{TGF} = 186 \times |\text{Scr}|^{-1,154} \times |\text{idade}|^{-0,203} \times |0,742 \text{ se sexo feminino}| \times |1,210 \text{ se raça negra}|.$$

O critério da medida do fluxo urinário foi adaptado. Embora todos os pacientes estivessem em uso de sonda vesical de permanência, permitindo a medida contínua e o registro a cada hora do fluxo urinário, apenas o volume acumulado nas 24 horas foi avaliado. O peso dos pacientes foi estimado em 60kg, considerando o peso médio de adultos eutróficos. Os pacientes foram classificados em três categorias: Risco (fluxo urinário <30ml/h), Injúria (fluxo urinário <18 ml/h) e Falência (fluxo urinário < 4 ml/h). Posteriormente foram realizadas as análises dos critérios para diagnóstico e a classificação de lesão renal aguda. O desfecho de interesse foi mortalidade na UTI.

Definiu-se como RIFLE de 24 horas, o grupo de pacientes com lesão renal aguda nas primeiras 24 horas após admissão na UTI e RIFLE 1, o grupo de pacientes com lesão renal aguda em qualquer tempo durante a permanência na UTI.

Para definição de Sepsis e Choque Séptico foram utilizados os critérios de definições da Conferência de Consenso de 1991¹⁹.

O escore APACHE II⁵ foi calculado mantendo-se a pontuação referente à disfunção renal, para não superestimar o incremento preditor do RIFLE. Para evitar viés de tempo-dependente, o APACHE II foi avaliado nas 24 horas após a admissão e no dia do RIFLE- 1. Foram utilizados os valores mais alterados dos dados vitais e dos exames complementares laboratoriais. Os escores TISS 28³ e a Escala de Coma de Glasgow²⁰ (ECGI) foram calculados apenas no momento da admissão. Nos pacientes sedados a ECGI foi registrada

como o estado de consciência mensurado imediatamente antes da sedação. Foram coletados todos os dados necessários para o cálculo dos escores prognósticos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *Software* SPSS versão 17.0 (SPSS INC. Chicago, IL USA). Estatísticas descritivas foram utilizadas na caracterização da população. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição. As variáveis categóricas foram analisadas através do *Teste do X^2* ou *Teste Exato de Fisher*.

A análise de regressão logística foi utilizada para avaliar o impacto da classificação de RIFLE na ocorrência da mortalidade, ajustada para o modelo prognóstico em questão (APACHE II).

A capacidade preditora do modelo prognóstico proposto, escore APACHE II incorporado ao escore RIFLE, foi avaliada pela área sob a curva ROC²¹ (*Receiver Operator Characteristic*). Para a comparação entre as curvas ROC utilizou-se o *MedCalc Software Versão 12.3.0.0 - Mariakerke, Belgium*. A calibração do modelo foi realizada pelo teste de *Hosmer-Lemeshow*²².

RESULTADOS

A amostra estudada foi constituída por 200 pacientes, dos quais 53% eram do sexo feminino, com idade média de 66 anos ($\pm 16,7$). As admissões clínicas foram mais frequentes que as admissões cirúrgicas (67,5% *versus* 32,5%) sendo 27% por comprometimento do trato respiratório, seguida de 26% por lesões neurológicas e 22% por causas cardíacas. O tempo de permanência na UTI foram 12 (IIQ: 4-17) dias. O valor do escore APACHE II foi 13,3 ($\pm 6,6$)

e 12,3 (\pm 5,9) quando retirada a pontuação equivalente à disfunção renal. O valor do escore TISS-28 foi de 21 (\pm 7,3). (Tabela 2)

A frequência de lesão renal aguda nas 24 horas de permanência na UTI foi 40% classificados como classe Risco 7%, classe Injúria 15% e Falência 19% e 47,5% até o dia da alta ou óbito. As causas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de lesão renal aguda foram: choque séptico 47%, sepse 23%, baixo débito cardíaco 17% e outras causas 13%. A mortalidade geral foi de 25,5%.

A gravidade progressiva da LRA de acordo com critério de RIFLE para os sub-grupos risco, injúria e falência foi associada com aumento da mortalidade quando comparado ao grupo de pacientes sem LRA (Figura 1). O risco de morte foi assim classificado: classe Risco - RR= 1,89 IC 95%: 0,97 – 3,38, P= 0,001; classe Injúria - RR= 3,7 IC 95%: 1,71 – 8,08, P= 0,001; classe Falência - RR= 4,79 IC 95%: 2,10 – 10,6, P= 0,001).

A classificação de RIFLE mostrou-se associada à mortalidade independente do escore APACHE II (Tabela 3).

Observou-se que o APACHE II calculado nas 24 horas após a admissão na UTI, apresentou estatística-C de 0,73 \pm 0,38 (IC 95%: 0,66-0,81 P= 0,001) em relação a predição de óbito. Depois de incorporado o escore de RIFLE, o escore APACHE II apresentou estatística-C de 0,77 \pm 0,037 (IC 95%: 0,70-0,84, P=0,001). O APACHE II quando calculado no dia da lesão renal em qualquer tempo durante a permanência na UTI, apresentou estatística-C de 0,75 \pm 0,38 (IC 95%: 0,68-0,80, P=0,001) em relação a predição de óbito e depois de incorporado o escore de RIFLE-1, o escore APACHE II apresentou estatística-C de 0,80 \pm 0,034 (IC 95%: 0,74-0,86, P=0,001). (Tabela 4)

Na comparação entre as curvas ROC, não houve diferença significativa do RIFLE e do APACHE II associado ao RIFLE, P=0,17, quando ambos definidos nas 24 horas após

admissão, mas houve diferença significativa entre o RIFLE e o APACHE II associado ao RIFLE, $P=0,03$, quando ambos definidos no dia da LRA. (Figura 2)

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo demonstraram que o escore RIFLE agregou valor ao desempenho do APACHE II na discriminação da mortalidade. Uma provável explicação é que o critério da redução do fluxo urinário definiu 73% dos casos de LRA na classe mais severa do escore de RIFLE, falência. A classe falência foi independentemente associada à mortalidade, portanto ao incorporar a classificação de RIFLE, o escore APACHE II incluiu uma característica clínica da lesão renal aguda associada com menor sobrevida: a oligúria.

Outro dado observado, foi que o escore APACHE II apresentou poder discriminatório em relação a mortalidade na UTI semelhante quando avaliado nas 24 horas e no dia da LRA. Conceitualmente, o escore APACHE II inclui 12 variáveis fisiológicas registradas em seus piores valores nas primeiras 24 horas de internação. Uma abordagem que incluía variáveis fisiológicas sem limitação de tempo teria mais acurácia para prever a chance de sobrevida, como por exemplo, o valor da creatinina sérica, do que uma abordagem que as considere só durante a admissão.

Os estudos anteriores que avaliaram o desempenho do escore APACHE II demonstraram que um modelo prognóstico desenvolvido a partir da população geral de pacientes pode ter seu desempenho controverso em subgrupos específicos, como pacientes com LRA. Os autores que encontraram um desempenho insatisfatório do escore APACHE II na discriminação da mortalidade quando comparado a outros modelos prognósticos, atribuíram ao viés de tempo-dependente, como no estudo de Maccariello et al⁷. Esses autores avaliaram o desempenho de seis modelos prognósticos em pacientes críticos e a necessidade

de diálise, e observaram que a discriminação foi ruim para todos os modelos. Os autores calcularam os escores nas 24 horas após a internação na UTI.

Por outro lado, Fernandes et al⁸ compararam a performance do escore APACHE II e de um escore específico, o ATN-ISS¹¹ (*individual severity scores of acute tubular necrosis*), em pacientes admitidos dentro e fora da UTI, calculados no dia da avaliação do nefrologista. No grupo admitido na UTI o escore APACHE II apresentou estatística C= 0,75, resultado semelhante ao encontrado no presente estudo. Já o estudo de Parker et al²³ (1998) demonstrou que o melhor momento para estratificar risco em pacientes com LRA é a utilização do escore APACHE II no dia da diálise, principalmente quando modificado para a presença ou ausência de fluxo urinário (estatística C: 0,74 *versus* 0,80, P= 0,005), mas, nesse estudo não foi realizada uma comparação em momentos distintos.

Este estudo demonstrou que escore APACHE II não melhorou de forma significativa o seu desempenho quando incorporado à classificação de RIFLE, definida nas 24 horas após a admissão na UTI. Esse achado pode estar associado à maior mortalidade no grupo que desenvolveu LRA durante a permanência na UTI, quando comparado aos pacientes que desenvolveram LRA nas 24 horas de admissão (67% *versus* 22%). Todos os pacientes que recuperaram a função renal de forma parcial ou total, desenvolveram LRA nas 24 horas de admissão, enquanto que, os casos de LRA desenvolvidos durante a permanência na UTI progrediram para classes mais severas. Esse dado confirma a idéia que o desenvolvimento da LRA em pacientes críticos está associado à gravidade de doença.

Entretanto, algumas considerações devem ser feitas: primeiro, quando se desconhece o valor da creatinina sérica basal, o ADQI recomenda estimar o seu valor calculando-a pela fórmula do MDRD¹⁸, mas os resultados publicados sobre a sua acurácia são conflitantes. Embora, apenas 20% da sCr basal tenha sido calculada nesse estudo, isso pode ter contribuído para erros de classificação. Sabe-se que a creatinina sérica calculada não substitui a creatinina

real, mas a validação da MDRD não foi objetivo desse estudo; segundo, os pacientes avaliados são provenientes de um único centro de pesquisa, o que exige cautela ao extrapolar os dados aqui apresentados para outros serviços.

Um ponto de destaque deste estudo é ser o primeiro a realizar uma avaliação simultânea de um escore prognóstico geral de severidade de doença, APACHE II associado a um escore específico, o RIFLE. Além disso, existem poucos trabalhos que avaliaram o escore de RIFLE em uma análise prospectiva, obedecendo às normas recomendadas pelo ADQI. Uma análise “em tempo real” permite a aproximação da realidade diária dos cuidados da terapia intensiva e mais confiabilidade aos dados coletados e às análises estatísticas realizadas.

Os resultados deste trabalho indicam que a classificação de RIFLE contribuiu para melhorar o desempenho do escore APACHE II na discriminação da mortalidade em pacientes criticamente enfermos, quando definida em qualquer tempo durante a permanência do paciente na UTI. Demonstraram também que a severidade da lesão renal está associada à severidade de doença e à mortalidade nessa população. É importante ressaltar que embora os escores ajudem nas discussões sobre prognóstico e estratificação de risco, nenhum modelo deve ser utilizado individualmente para definir tratamentos ou condutas.

REFERÊNCIAS

1. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:557-60.
2. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, and Lawrence DE. APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;8:591-97.
3. Miranda DR and Rijk AP. Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 item - results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24:64-73.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, and Thijs LG. The SOFA- (sepsis-related Organ Failure Assessment)

- score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
 6. Rocco JR, Soares M, Cariello PF, Dantas J, Gardelha D, Fontes FB, Amorim CA, Nardes F, Santos Junior G, Cobbucci T, Filgueiras AL, Silveira P, and Mello LF. Performance of eight Prognostic Scores in Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Rev Brasil de Terap Intensiva.* 2005;17:165-69.
 7. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Ismael M, Valença RV, Machado J, Rocha E, and Soares M. Performance of Six Prognostic Scores in Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Rev Brasil de Ter Intensiva.* 2008;20:115-23.
 8. Fernandes NM, Pinto PS, Lacet TB, Rodrigues DF, Bastos MG, Stella SR, and Cendoroglo Neto M. APACHE II and ATN-ISS in acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) and no-ICU. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55:434-41.
 9. Sachdeva and Ramech C. Statistical basis and clinical applications of severity of illness scoring system in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 1999;5:180
 10. Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, and Barreti P. Assessment of mortality and specific index in acute renal failure. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(6):318-322.
 11. Liaño F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JL, Marcen R, Orofino L, Orte L, Rivera M, and Gallego N. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron.* 1993;63(1):21-31.
 12. Metha RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, and Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1350-1357.
 13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, and Palevsky P. The Second international Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. *critical care.* 2004;8(4):R204-R212.
 14. Ostermann M and Chang R. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical Care Med.* 2007;35(8):1837-1843.
 15. Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giuta F, Michetti V, Iannuzzi C, Belluomo AC, Brienza N, Carlini M, Pelaiá P, Gabbanelli V, and Ronco C. Prospective multicenter study on epidemiology

os acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiology*. 2011;77(0):1-12.

16. Ricci Z, Cruz D, and Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-546.
17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doing GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Ibney N, Olwani A, and Ronco C. Acute Renal Failure in critically Ill Patients. A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-818.
18. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, and Roth D. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine; A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(6):461-470.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, and Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference. American College of chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-1655.
20. Teasdale G and Jannett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*. 1974;13(7):81-83.
21. Hanley JA and McNeil BJ. The meaning and use of the area under receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(29-36).
22. Lameshow S and Hosmer DW. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression model. *Am J Epidemiol*. 1982;111(92-106).
23. Parker SA, Himmelforb J, Tolkoff Rubin N, Chandran P, Wingard RL, and Hakim RM. Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(3):432-443.

Tabela 1. Classificação de RIFLE para Lesão Renal Aguda

Classificação	TFG	Débito urinário
Risco (<i>Risk</i>)	↑ SCr 1,5 X ou ↓da TFG >25%	< 0,5ml/Kq/h em 6 h
Injúria (<i>Injury</i>)	↑ SCr 2 X ou ↓da TFG >50%	< 0,5ml/Kq/h em 12 h
Falência (<i>Failure</i>)	↑ SCr 3 X ou > 4 mg/dl ou ↓da TFG >75%	< 0,3ml/Kq/h em 24 h ou anúria por 24 h
Perda da função (<i>Loss</i>)	Perda total por + 4 semanas	
Estágio final (<i>End</i>)	Diálise por + 3 meses	

RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss, End; TFG, taxa de filtração glomerular; SCr, creatinina sérica. Adaptado *Critical Care*, 2004; 8(4):R204-12.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes criticamente enfermos definidos pela classificação de RIFLE.

Variável	N=200
Idade (anos) (\pmDP)	66(\pm 16,7)
Sexo N (%)	
Feminino	107(53,5)
Dias de permanência na UTI (IIQ)	12(4-17)
Comorbidades associadas à admissão N(%)	
DM + HAS e ou DLP	99(49,5)
Câncer /Terapia oncológica	34(17)
ICC classe IV	06(3)
Imunossupressão	3(1,5)
Admissão cirúrgica N(%)	65(32,5)
À admissão na UTI	
Sistema comprometido N(%)	
Respiratório	54(27,3)
Neurológico	52(26,3)
Cardíaco	43(21,7)
Politrauma	2(1)
Outros	47(23)
Uso de Ventilação Mecânica N(%)	79(39,5)
Uso de droga vasoativa N(%)	55(27,5)
Uso de furosemida N(%)	54(27)
Pressão arterial média (\pm DP)	94(\pm 26,7)
Creatinina sérica (mg/dl) (val. mínimo-val máximo)	1,1(0,2-9,8)
APACHE II (\pm DP)	13,3(\pm 6,6)
APACHE II não renal (\pm DP)	12,3(\pm 5,9)
SOFA (IIQ)	3(0-5)
SOFA não renal (IIQ)	2,0(0-4)
TISS-28(\pm DP)	20,9(\pm 7,3)
Glasgow(\pm DP)	13,3(\pm 3,1)

RIFLE- *Risk, Injury, Failure, Loss, End*; DM: *Diabetes Mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; ICC classe IV: insuficiência cardíaca classe funcional IV; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment Score*; SOFA não renal: *Sequential Organ Failure Assessment Score* sem a pontuação referente à insuficiência renal. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* versão II. APACHE II não renal: APACHE II sem a pontuação referente à insuficiência renal. TISS-28: *The Therapeutic Intervention Score System* ; Glasgow: Escala de Coma de Glasgow; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartil.

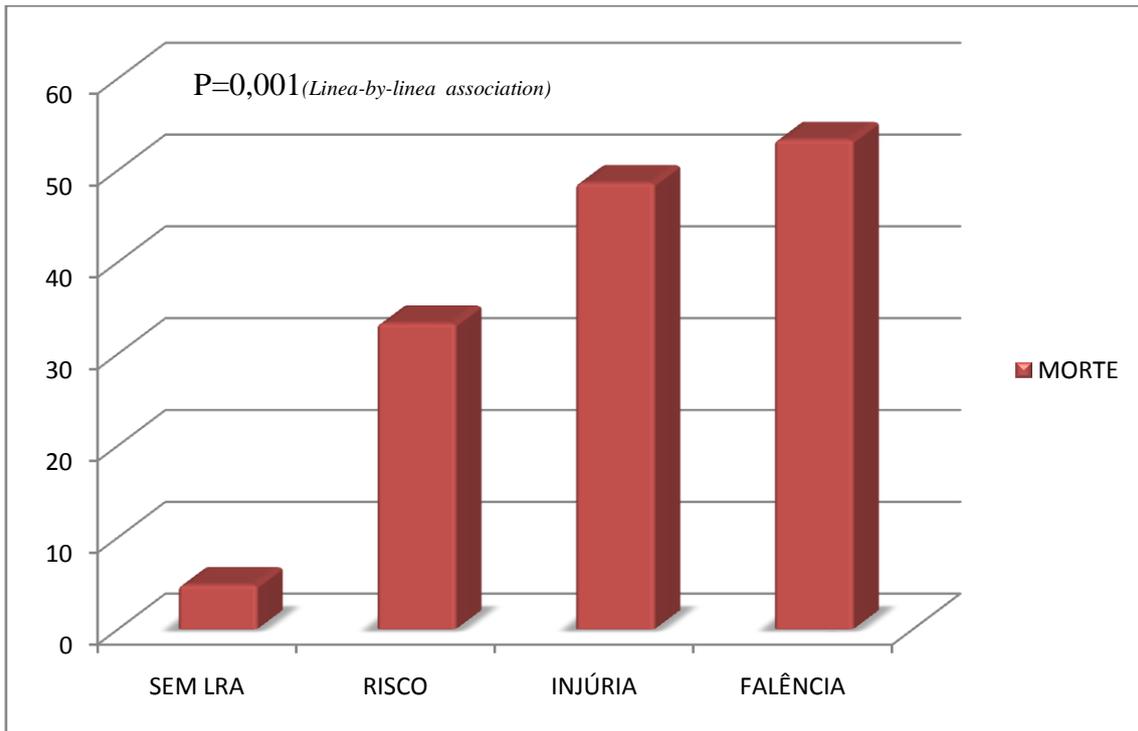
Figura 01: Frequência da mortalidade de acordo com a classificação de RIFLE

Tabela 03 – O Impacto do critério de classificação de RIFLE na mortalidade na UTI, ajustado para escore APACHE II. Ambos avaliados nas 24 horas após admissão na UTI e no dia da lesão renal aguda

Variável	OR	df	IC 95%	<i>P P</i>
APACHE II	1,66	1	1,22-2,27	0,001
RIFLE 24h	1,07	1	1,00-1,13	0,026
APACHE II no RIFLE-1	1,04	1	0,98-1,10	0,143
RIFLE-1	2,17	1	1,50-3,29	0,001

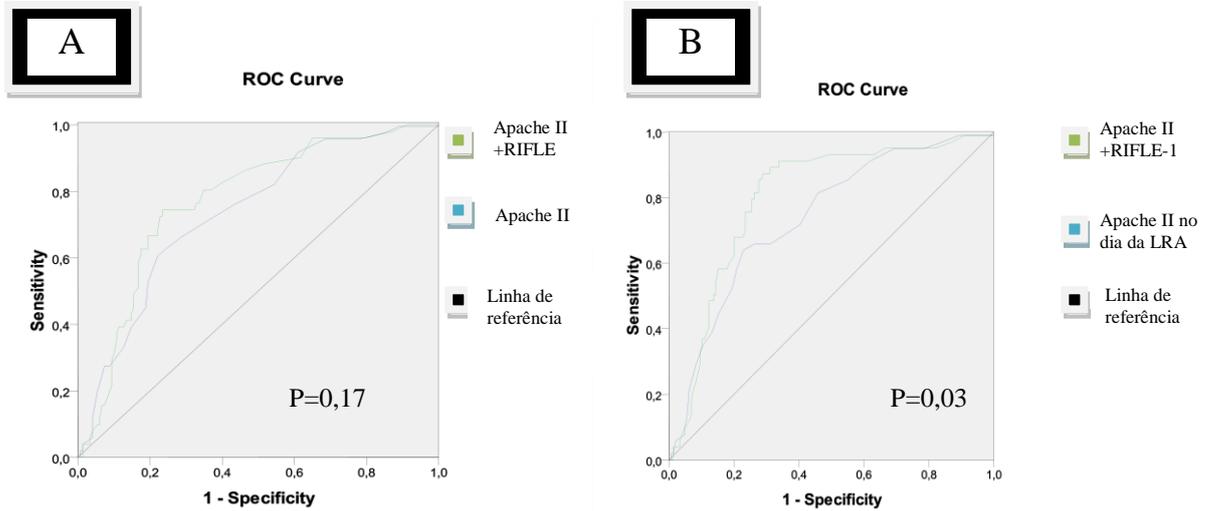
OR: Odds Ration (Razão de Chance); df: graus de liberdade; IC: Intervalo de confiança; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versão II; RIFLE 24h: RIFLE-Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos nas 24 horas de permanência na UTI; RIFLE-1 Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos no dia da lesão renal aguda durante a permanência na UTI.

Tabela 04 – Análise comparativa da discriminação e calibração do escore APACHE II na predição da mortalidade na UTI isoladamente e quando associado ao escore de RIFLE calculados nas 24 horas após admissão na UTI e no dia da lesão renal aguda.

Score	Discrimination			Calibration	
	Area under the curve ROC	IC 95%	PP	GOF	PP
APACHE II 24h	0,74	0,66-0,81	0,001	9,6	0,289
APACHE II +RIFLE 24h	0,77	0,70-0,84	0,001		
APACHE II no RIFLE-1	0,75	0,68-0,80	0,001	12	0,156
APACHE II+ RIFLE -1	0,80	0,74-0,86	0,001		

ROC= *receiver operating characteristic*; IC=intervalo de confiança; GOF=*goodness of fit*; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versão II; RIFLE 24h: RIFLE-Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos nas 24 horas de permanência na UTI; RIFLE-1 Risk, Injury, Failure, Loss, End definidos no dia da lesão renal aguda durante a permanência na UTI.

Figura 02 – Análise comparativa entre as curvas ROC do escore APACHE II e calculado após incorporado o escore de RIFLE. A- definidos nas 24 após admissão na UTI. B- definidos em qualquer tempo durante a permanência na UTI.



ARTIGO II - CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE: ANÁLISE PROSPECTIVA DA ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE ■

Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos

RIFLE Classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients

Autores

Katia de Macedo Wehrhaftig¹
Luis Cláudio Lemos Correia²
Carlos Alfredo Mardilio de Souza³

¹ Real Beneficência Espanhola.
² Universidade Federal da Bahia. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
³ Federal de Goiás.

Data de submissão: 07/08/2012.
Data de aprovação: 09/11/2012.

Correspondência para:
Katia de Macedo Wehrhaftig.
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Departamento de Pós Graduação em Medicina e Saúde Humana.
Rua Antasão João da Prata, nº 154, apto. 403, Itagira, Salvador, Bahia.
CEP: 41815-210.
Tel (71) 3278-8285.

RESUMO

Introdução: A classificação de RIFLE define três classes de gravidade da lesão renal aguda (LRA): Risco, Injúria e Falência; foi associada à mortalidade conforme a gradação da gravidade da LRA, porém, é pouco avaliada em estudos prospectivos. **Objetivo:** Analisar prospectivamente a associação da classificação de RIFLE com a mortalidade em pacientes criticamente enfermos. **Método:** Estudo de coorte prospectiva de 200 pacientes admitidos na unidade de Terapia Intensiva (UTI), no período de julho/2010 a julho/2011. Os pacientes incluídos eram maiores de 18 anos, permaneceram por mais de 24 horas na UTI e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. **Resultados:** A frequência da LRA na UTI foi de 47% (n = 95), sendo o RIFLE _{máximo}: Risco 4,5% (n = 9), Injúria 11% (n = 23) e Falência 31,5% (n = 63). A mortalidade geral na UTI foi de 25,5% (n = 51). O RIFLE categorizado em RIFLE _{máximo} classe Injúria + Falência, apresentou maior mortalidade quando comparado ao subgrupo categorizado sem LRA + com LRA classe Risco (53,3% vs. 4,4%). A maior classe de RIFLE alcançado apresentou maior risco relativo em associação à mortalidade: χ^2 de Person = 62,2, RR = 7,46 IC: 3,2-17,2; $p < 0,001$. O RIFLE categorizado em RIFLE _{máximo} classe Injúria + Falência, o TISS-28 e o escore SOFA _{máximo} não renal associaram-se independentemente à mortalidade na UTI. **Conclusão:** A gravidade da LRA, de acordo com critério de RIFLE foi um marcador de risco para mortalidade nessa população. O grupo com LRA classe Injúria + Falência, foi associado a maior mortalidade quando comparado ao subgrupo sem LRA + com LRA que permaneceu na classe Risco.

Palavras-chave: apache, lesão renal aguda, mortalidade, prognóstico, unidades de terapia intensiva.

ABSTRACT

Introduction: The recent RIFLE classification defines three degrees for severity of acute kidney injury (AKI): RISK, INJURY and FAILURE and was associated with mortality according to the grading of the severity of AKI, but little valued at prospective studies. **Objective:** To evaluate the association of RIFLE score with mortality in critically ill patients and compare the clinical characteristics between them. **Method:** An observational prospective cohort study of 200 patients admitted to the ICU, from July/2010 to July/2011. Patients included were older than 18 years, had for more than 24 hours in the ICU and signed the Term of informed consent. **Results:** The frequency of AKI in the ICU was 47% (n = 95), the maximum RIFLE: Risk 4.5% (n = 09), Injury 11%(n = 23) and Failure 31.5% (n = 63). The ICU mortality was 25.5% (n = 51). The RIFLE categorized into class RIFLE _{maximum} class Injury + Failure had a higher mortality compared to the subgroup categorized No LRA + AKI Risk class (53.3% vs. 4.4%) and the greater the relative risk of the patient so classified: RR = 3.3 (95%: 2.5 to 4.4) $p < 0.001$. RIFLE categorized as RIFLE _{maximum} class Injury + Failure and SOFA _{maximum} score, independently associated with ICU mortality after adjustment for multiple variables. **Conclusion:** The severity of AKI according to RIFLE criteria was a risk marker for mortality in this population. The LRA group class Injury + Failure was associated with increased mortality when compared to the subgroup Without AKI + AKI that remained in Risk class even after adjustments for multiple variables.

Keywords: acute kidney injury, apache, intensive care units, mortality, prognosis.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como a redução abrupta da função renal, comum em pacientes hospitalizados e associados ao pior prognóstico. Como reflexo do interesse e da preocupação da classe médica nessa área, inúmeros trabalhos científicos foram publicados abordando o assunto. A falta de um consenso na definição da IRA dificultou a produção científica e os avanços nas pesquisas sobre o tema.¹

Em 2004, o *Acute Dialysis Quality Initiative* - um grupo de nefrologistas - publicou a classificação de RIFLE, numa tentativa de uniformizar a definição da insuficiência renal aguda. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal); *Injury* (injúria/lesão para o rim); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal).² O RIFLE estabelece que as três primeiras classes mais sensíveis e referentes a graus de gravidade da disfunção renal são avaliadas por mudanças relativas no valor do nível sérico da creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG) a partir de um valor basal e na redução da medida do fluxo urinário calculado por quilo de peso em um tempo específico. Já os dois últimos critérios são mais específicos, possuem caráter evolutivo e são definidos pela duração da perda da função renal. A gravidade da lesão renal aguda é determinada pelo mais grave entre os dois parâmetros, a mudança relativa do nível de creatinina sérica (SCr), ou taxa de filtração glomerular (TFG), e o fluxo urinário (DU) (Tabela 1).

Nesse trabalho será usado o termo lesão renal aguda (LRA), com o correspondente em inglês: AKI (*Acute Kidney Injury*), referindo-se a uma síndrome

clínica complexa que causa mudanças tanto estruturais como funcionais nos rins.³

A classificação de RIFLE surgiu com o objetivo de estabelecer a presença ou ausência da doença em um dado paciente ou situação e descrever a gravidade dessa síndrome, não para prever mortalidade ou evolução adversa, embora seja lógico associar que a doença mais grave resulte em pior evolução.^{3,4}

Em 2008, Ricci *et al.*⁵ publicaram uma revisão sistemática de 24 estudos que descrevem a epidemiologia da lesão renal aguda e procuraram avaliar sua associação com a gravidade de doença aplicando a classificação de RIFLE. Eles constataram uma grande heterogeneidade nos métodos de estudos realizados. É válido ressaltar que diferentes interpretações nos critérios de RIFLE podem produzir diferentes resultados epidemiológicos.⁶ No entanto, apesar das diferenças de método entre os estudos, os resultados evidenciaram uma associação da classificação de RIFLE com a mortalidade, pois o risco de morte aumenta na medida em que aumenta a gravidade da doença.^{6,7} Apesar de idealizado para ser avaliado em estudos prospectivos, sua validação foi extensamente estudada em modelos retrospectivos.

Assim, considerando que a lesão renal aguda é uma entidade clínica complexa muito frequente, sobretudo em pacientes críticos, com importante impacto nos desfechos fatais desses pacientes e que há poucos estudos brasileiros prospectivos sobre o critério de classificação de RIFLE, decidiu-se realizar um estudo observacional do tipo coorte prospectiva, com o objetivo de analisar associação da classificação de RIFLE à mortalidade em pacientes criticamente enfermos. Um desenho prospectivo aplicado em UTI geral torna a avaliação mais próxima da realidade diária dos cuidados da Terapia Intensiva.

TABELA 1 CLASSIFICAÇÃO PROPOSTA PARA LESÃO RENAL AGUDA - RIFLE

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (Risk)	Aumento SCr x1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 6h
Injúria (Injury)	Aumento SCr x2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 12h
Falência (Failure)	Aumento SCr x3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4 mg/dl	Diurese < 0,3 ml/Kq/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de Função renal (Loss)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (End-stage kidney disease)	Necessidade de diálise por > 3 meses	

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; SCr: Creatinina Sérica. Adaptado Critical Care. 2004;8(4):R204-12.

MÉTODOS

POPULAÇÃO ESTUDADA

Os critérios de inclusão foram idade acima dos 18 anos e tempo de permanência maior que 24 horas em uma das Unidades de Terapia Intensiva, na cidade de Salvador, Bahia-Brasil, de julho de 2010 até julho de 2011. Foram incluídos aqueles que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram história de doença renal crônica ou transplante renal e tempo de permanência até 24 horas na UTI. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa da Real Sociedade Espanhola de Beneficência.

PROTOCOLO DO ESTUDO

O acompanhamento dos pacientes foi observacional e prospectivo durante a permanência do paciente na UTI até seu desfecho, alta ou óbito. O pesquisador não era membro da equipe de assistência aos pacientes do estudo e não participou das decisões terapêuticas relativas a esses indivíduos. Diariamente, foram coletados do prontuário médico por meio de protocolo, informações sobre identificação do paciente, condições associadas a sua internação, evolução clínica e dados laboratoriais pertinentes a sua análise.

O critério da medida do fluxo urinário foi adaptado. Embora todos os pacientes estivessem em uso de sonda vesical de permanência, permitindo a medida contínua e o registro a cada hora do fluxo urinário pela enfermagem, apenas o volume acumulado nas 24 horas foi avaliado e o peso dos pacientes foi estimado em 60 kg, considerando o peso médio de adultos eutróficos. Os pacientes foram agrupados nas seguintes categorias: fluxo urinário < 30 ml/h (Risco), < 18 ml/h (Injúria) e < 4 ml/h (Falência). Posteriormente, foram realizadas as análises dos critérios para diagnóstico e a classificação da lesão renal aguda. O desfecho de interesse foi mortalidade na UTI.

A classificação de RIFLE foi utilizada, obedecendo aos pré-requisitos orientados pelo *Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI)*¹ para definição e classificação da insuficiência renal aguda. Não se considerou os critérios evolutivos do RIFLE: perda da função renal (*Loss*) e estágio final da função renal (*End stage renal*). A ADQI recomendou o uso da equação da MDRD como opção para a falta da creatinina sérica. O valor da creatinina sérica basal, neste estudo, foi estabelecido pelo menor valor

da creatinina que antecedeu a admissão na UTI. Nos casos em que se desconhecia o valor da creatinina basal prévia, o valor da creatinina basal foi calculada pela fórmula do MDRD-simplificada, assumindo como valor da TFG "normal" aproximadamente 75 ml/min/1,73m².

$$TFG = 186 \times |Scr|^{-1,154} \times |Idade|^{-0,203} \times |0,742 \text{ se sexo feminino}| \times |1,210 \text{ se raça negra}|$$

Chamou-se de RIFLE-1 a primeira classificação dos pacientes com LRA considerando qualquer tempo de permanência na UTI e denominou-se RIFLE_{atlas} como o maior critério de classificação. A população estudada foi categorizada em dois grupos: grupo de pacientes sem lesão renal aguda + lesão renal aguda RIFLE_{atlas} classe Risco e outro grupo representado por pacientes com lesão renal aguda RIFLE_{atlas} classe Injúria + Falência.

Para definição de Sepsis e Choque séptico foram utilizados os Critérios de Definições da Conferência de Consenso de 1991 do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. The ACCP/SCCM Consensus Conference: (CHEST 1992;101:1644-55)* na qual se considera: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica ("Systemic inflammatory response syndrome") - SIRS. Como uma resposta do organismo a situações diversas, por exemplo, trauma, grande queimado, infecções sistêmicas etc. Na presença de pelo menos dois critérios: a-Temperatura corporal > 38°C ou < 36°C; b-Frequência cardíaca > 90 bpm.; c-Frequência respiratória > 20irpm ou PCO₂ < 32 mmHg; d-Leucócitos > 12.000 cel/mm³ ou < 4000 cel/mm³ ou presença de 10% de bastões. -SEPSIS: Quando a SIRS é decorrente de um processo infeccioso comprovado. -Choque séptico: Quando presente hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepsis refratária à reanimação volêmica adequada, requerendo a introdução de drogas vasoativas. Embora todos os dados fisiológicos e laboratoriais necessários para preencher os critérios de definição tenham sido coletados pelos pesquisadores como parte do banco de dados desse estudo, as definições de sepsis ou choque séptico foram de responsabilidade da equipe médica que assistiu aos pacientes na UTI e registrados nos respectivos prontuários como item da lista de problemas.

Os escores prognósticos APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)² e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)³ foram

calculados, na admissão, no dia do RIFLE-1 e no dia do RIFLE_{último} para evitar viés de tempo dependente. O escore TISS-28 (Therapeutic Interventions Scoring System)¹⁹ foi calculado apenas na admissão. Os escores foram calculados com e sem a pontuação pertinente a disfunção renal para análise de gravidade de doença. Para o cálculo dos escores, foram utilizados os valores mais alterados dos dados vitais e exames de laboratório. Nos pacientes sedados, a escala de coma de Glasgow (ECG) foi registrada como o estado de consciência mensurado imediatamente antes da sedação. Foram coletados todos os dados necessários para o cálculo dos escores prognósticos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 17.0 (SPSS INC. Chicago, IL USA). Estatísticas descritivas foram utilizadas na caracterização da população. Apresentaram-se as variáveis contínuas como média \pm desvio-padrão ou valor máximo - valor mínimo ou como mediana (intervalo interquartil, 25%-75%) de acordo com a distribuição. A comparação de médias foi realizada por meio do *Teste t*, quando distribuição normal ou *Teste U de Mann-Whitney*, quando não. As variáveis categóricas foram analisadas mediante *Teste do χ^2* ou *Teste exato de Fisher* quando assim não fosse possível.

Realizaram-se análise univariada e regressão logística para avaliar o impacto das diferentes características basais que se apresentaram estatisticamente significantes na ocorrência da lesão renal aguda mais grave e mortalidade. A priori, as variáveis analisadas foram uso de diuréticos na admissão na UTI, os escores TISS-28 e o APACHE II não renal calculados na admissão na UTI e o escore SOFA não renal calculado no dia do RIFLE_{último}. Os escores calculados sem a pontuação pertinente a disfunção renal foram escolhidos para evitar a multicolinearidade.

A mortalidade e o tempo de sobrevida entre os dois grupos da amostra classificados pelo RIFLE_{último} foram analisados utilizando como variável tempo a permanência na UTI a partir do dia do diagnóstico de RIFLE, por meio do teste de χ^2 e da curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Para a análise comparativa entre os dois grupos, utilizou-se o teste de Long-Rank. Pacientes que receberam alta da UTI foram censurados.

RESULTADOS

No período estudado foram avaliados 200 pacientes, 53,3% (n = 107) do sexo feminino, com idade média de 66 anos (\pm 16,7). As admissões clínicas foram mais frequentes que as admissões cirúrgicas (67,5% vs. 32,5%), sendo 27,3% por comprometimento do trato respiratório, seguida de 26,3% por lesões neurológicas e 21,7% por causas cardíacas. O tempo de permanência na UTI foi 12 (IQ: 4-17) dias (Tabela 2).

As causas mais frequentes associadas ao desenvolvimento de lesão renal aguda foram: choque séptico 74,2% (n = 42) e sepsis 22,5% (n = 20), seguida de baixo débito cardíaco 17% e outras causas 12 (13,4%). A frequência de lesão renal aguda à admissão na UTI foi 36% (n = 72) e 47,5% (n = 95) no dia da alta ou óbito.

Noves pacientes (4,5%) foram classificados como RIFLE_{último} Risco, 23 (11%) Injúria e 63 (31,5%) Falência (Figura 1).

A mortalidade geral na UTI foi de 25,5% (n = 51), sendo 53,3% e 4,4% no subgrupo com LRA RIFLE_{último} Injúria + Falência e no subgrupo sem LRA + RIFLE_{último} Risco, respectivamente. Observou-se que o RIFLE_{último} Injúria + Falência foi associado à mortalidade com o Risco Relativo = 7,46 (IC: 3,2-17,2 $p < 0,001$), χ^2 de Person = 62,2 df .²

O RIFLE categorizado em RIFLE_{último} classe Injúria + Falência, os escores TISS-28 e SOFA_{último} não renal mostraram-se independentemente associados à mortalidade, mesmo após ajuste para outras variáveis (Tabela 3).

A mortalidade aos 20 e 30 dias de internamento na UTI foi respectivamente de 55% e 80% para o grupo RIFLE_{último} Injúria + Falência enquanto o grupo Sem LRA + RIFLE_{último} Risco foi 20% após 20 dias de internamento na UTI, permanecendo estável por todo o período de estudo, na comparação entre as duas curvas de sobrevida o teste de long-rank, mostrou $p < 0,001$ (Figura 2).

O grupo de pacientes categorizado em Sem LRA + LRA RIFLE_{último} classe Risco e grupo representado por pacientes com lesão renal aguda RIFLE_{último} classe injúria + falência diferiram entre si quanto à idade ($p < 0,002$). O grupo com LRA classe Injúria

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS DEFINIDOS PELA CLASSIFICAÇÃO DE RIFLE

Variável	N = 200
Idade (anos) (± DP)	66 (± 16,7)
Sexo N (%)	
Feminino	107 (53,5)
Dias de permanência na UTI (IIQ)	12 (4-17)
Comorbidades associadas à admissão N (%)	
DM + HAS ou DLP	99(49,5)
Câncer/Terapia oncológica	34(17)
ICC classe IV	06(3)
Imunossupressão	3(1,5)
Admissão cirúrgica N (%)	65(32,5)
À admissão na UTI	
Sistema comprometido N (%)	
Respiratório	54 (27,3)
Neurológico	52 (26,3)
Cardíaco	43 (21,7)
Politrauma	02 (1)
Outros	47 (23)
Uso de Ventilação Mecânica N (%)	79 (39,5)
Uso de droga vasoativa N (%)	55 (27,5)
Uso de diurético N (%)	54 (27)
Pressão arterial média (DP)	94 (± 26,7)
Creatinina sérica mg/dl (valor mínimo - valor máximo)	1 (0,2-9,8)
APACHE II (± DP)	13 (± 6,6)
APACHE II não renal (± DP)	12,3 (± 5,9)
SOFA (IIQ)	3 (0-5)
SOFA não renal (IIQ)	2 (0-4)
TISS-28 (± DP)	21 (± 7,3)
Glasgow (± DP)	13,3 (± 3)

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: Dislipidemia; ICC classe IV: Insuficiência Cardíaca classe funcional IV; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; SOFA não renal: Sequential Organ Failure Assessment Score sem a pontuação referente à insuficiência renal. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versão II. APACHE II não renal: APACHE II sem a pontuação referente à insuficiência renal. TISS-28: The Therapeutic Intervention Score System; Glasgow: Escala de Coma de Glasgow; DP: Desvio Padrão; IIQ: Intervalo Interquartil.

+ Falência estava mais em uso de diuréticos ($p < 0,001$), assim como de drogas vasoativas ($p < 0,001$), de ventilação mecânica ($p < 0,001$) e múltiplas medicações ($p < 0,001$) à admissão na UTI (Tabela 4) e apresentaram valores dos escores APACHE II e SOFA mais altos tanto à admissão na UTI, como no dia do

diagnóstico da lesão renal aguda e no dia que atingiram o RIFLE_{níveis}, mesmo após retirada a pontuação correspondente a alteração da função renal. Do mesmo modo, que apresentaram valores mais altos do escore TISS-28 à admissão (Tabela 5).

Dos pacientes classificados inicialmente como Risco, 40% evoluíram para uma fase mais grave de doença, Injúria (6,7%) ou Falência (33,3%), enquanto que 26,3% tiveram uma recuperação total da função renal e 14,7% tiveram uma recuperação parcial. Dentre os pacientes que recuperaram a função renal total ou parcialmente, 18% morreram.

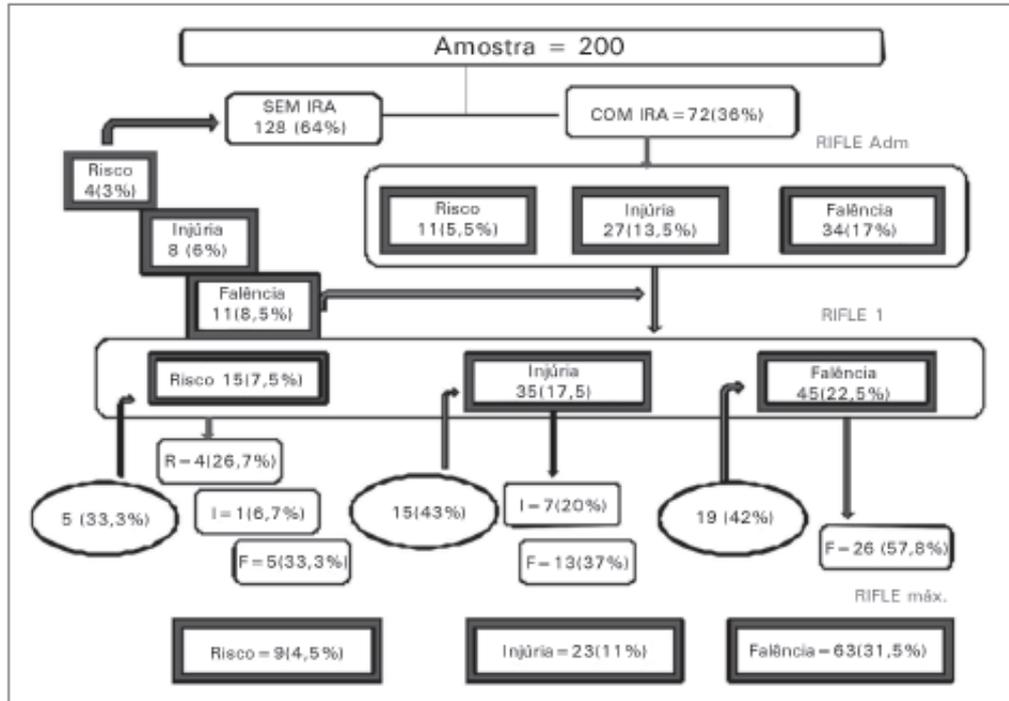
Nenhum paciente inicialmente classificado como Risco, e que permaneceu nessa fase de classificação, foi a óbito.

DISCUSSÃO

Ao encontrar uma frequência de lesão renal aguda de 47%, confirmou-se a alta frequência de lesão renal aguda em ambientes de cuidados críticos. No entanto, foi inferior ao resultado encontrado por Hoste *et al.*¹ (67%) e pelo estudo de Piccini *et al.* (2010) 65,3%, porém, bem acima dos 35,8% de incidência de lesão renal aguda publicada por Ostemann⁷ e 36% descrita por Bagshaw (2007).¹¹ As possíveis explicações para as divergências entre os valores encontrados são as diferenças metodológicas entre esses estudos. A frequência de lesão renal aguda observada por Santos¹² e por De Abreu *et al.*,¹³ em nosso meio, está mais próxima da frequência relatada no presente estudo. Ambas mostraram que 40,3% de seus pacientes desenvolveram lesão renal aguda.

Comprovou-se, no presente estudo, que o grupo com lesão renal aguda categorizado pela classificação de RIFLE_{níveis} como LRA Injúria + Falência, foi independentemente associado à maior mortalidade e apresentou um maior risco relativo do paciente assim classificado (Risco Relativo = 7,46 IC: 3,2-17,2 $p < 0,001$). Em 2008, Ricci *et al.*⁴ verificaram que a classificação de RIFLE estava associada ao Risco Relativo (RR) de morte de forma progressiva com o aumento do escore de classificação. A classe Risco "R" estava associada a RR 2,40 (95% IC 1,94-2,97) de morte em relação aos pacientes sem lesão renal aguda, enquanto as classes Injúria "I" e Falência "F" estavam associadas com 4,15 (95% IC 3,14-5,48) e 6,37 (95% IC 5,14-7,9) de mortalidade, respectivamente. Estudos anteriores também mostraram resultados semelhantes.^{1,7,11,14,15} Apenas dois estudos, os desenvolvidos por

Figura 1. Fluxograma da progressão da lesão renal aguda definida pela classificação de RIFLE durante a permanência na UTI.



RIFLE Adm.: Classificação de RIFLE de admissão na UTI; RIFLE 1: A primeira classificação de RIFLE em qualquer momento do internamento; RIFLE máx.: A maior classificação de RIFLE apresentada durante a permanência na UTI até desfecho: alta ou óbito.

TABELA 3 IMPACTO DAS CO-VARIÁVEIS NA MORTALIDADE, AJUSTADO PARA O RIFLE CATEGORIZADO EM SEM LRA + RIFLE CLASSE RISCO VS. RIFLE CLASSE INJÚRIA + FALÊNCIA.

Variável	OR	IC 95%	Valor de p
Uso de diurético na admissão na UTI	1,03	0,40-2,67	0,949
APACHE II não renal na admissão	1,03	0,95-1,10	0,403
RIFLE Categorizado	11,73	3,68-37,3	0,001
SOFA não renal	1,28	1,09-1,52	0,003
TISS-28	1,08	1,01-1,15	0,013

SOFA não renal: Sequential Organ Failure Assessment Score calculado sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal no dia do maior escore de RIFLE alcançado na UTI. APACHE II não renal: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versão II, calculado sem a pontuação que corresponde à insuficiência renal. TISS-28: The Therapeutic Intervention Score System. RIFLE: Corresponde ao maior critério de classificação de LRA apresentado em qualquer tempo durante a permanência na UTI.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para probabilidade de sobrevivência (na UTI) conforme presença de LRA de acordo com o RIFLE Falência + Injúria vs. Sem LRA + RIFLE Risco.



Tempo: permanência na UTI a partir da definição do RIFLE (Pacientes que receberam alta foram censurados).

Bell *et al.*¹⁴ e por Macarriello *et al.*¹⁷ não confirmaram esses resultados. Ambos procuraram avaliar essa associação em uma população de pacientes em terapia

TABELA 4 COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS ENTRE OS GRUPOS: SEM LRA + LRA RIFLE_{máximo} CLASSE RISCO E COM LRA RIFLE_{máximo} CLASSE INJÚRIA + FALÊNCIA

Variável (N)	Sem LRA + RIFLE _{máximo} Risco N = 114 (57%)	RIFLE _{máximo} Injúria + Falência N = 86 (43%)	RR (IC: 95%)	Valor p
Idade(anos)	63,8 (± 15,5)	69,8 (± 16,5)	-	0,002‡
Sexo				
Feminino	59 (51,9%)	48 (55,8%)	0,91 (0,66-1,25)	0,001°
Comorbidades				
DM/HAS/DLP	39 (34,2%)	19 (22%)	0,92 (0,66-1,27)	0,360°
Câncer/T. Onco	59 (51,8)	40 (46,5%)	1,50 (1,0-2,0)	0,025°
ICC classe IV	14 (12,3%)	20 (23,3%)	1,50 (0,87-2,8)	0,220°
Tipo admissão				
Clínica	62 (54,4%)	73 (84,9%)	2,7 (1,62-4,5)	0,001°
Cirúrgica	52 (45,6%)	13 (15,1%)		
Procedência				
Enfermaria	30 (26,3%)	56 (66%)	2,50 (1,70-3,60)	0,001°
Emergência	37 (32,5%)	13 (15,3%)	0,53 (0,32-0,88)	0,006°
C. cirúrgico	38 (33,3%)	12 (14%)	0,49 (0,29-0,83)	0,002°
Outros	99 (7,9%)	4 (4,8%)	0,70 (0,30-1,62)	0,360°
Motivo da admissão				
Respiratório	18 (15,8%)	36 (43)	2,0 (1,40-2,60)	0,001°
Neurológico	42 (36,8%)	10 (12%)	0,37 (0,21-0,67)	0,001°
Cardíaco	27 (23,7%)	16 (19%)	0,84 (0,5-1,3)	0,437°
Outros	27 (23,7%)	22 (26%)		
À admissão na UTI				
Uso de Medicacões	79 (69%)	78 (90,7%)	2,6 (1,4-5)	0,001°
Múltiplas				
Uso de ventilação	34 (29,8%)	45 (52,3%)	1,68 (1,0-2,3)	0,001°
Mecânica				
Uso de droga vasoativa	16 (13,0%)	39 (45,4%)	2,2 (1,7-2,9)	0,001°
Uso de diurético	5 (4,4%)	49 (57%)	3,5 (2,6-4,7)	0,001°
Pressão arterial média (± DP)	100 (± 25,6)	87,4 (± 26)		0,001‡
Creatinina sérica mg/dl (± DP)	0,72 (± 0,27)	1,5 (± 1,4)		0,001‡

LRA: Lesão Renal Aguda; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: Dislipidemia; T. ONCO: Terapia Oncológica; ICC classe IV: Insuficiência Cardíaca classe funcional IV; IIG: Intervalo Interquartil; DP: Desvio Padrão; ‡Test t de Student; °χ² (Qui-Quadrado) p < 0,05.

renal substitutiva (TRS). Isso pode ter sido produzido pelo fato de que o critério de RIFLE ter sido utilizado no início da TRS.

Entretanto, demonstrou-se que os pacientes que desenvolveram lesão renal aguda apresentaram-se mais gravemente doentes, representados por valores mais altos dos escores prognósticos SOFA, APACHE II e foram mais agressivamente tratados à admissão na UTI, representados por valores mais altos do escore TISS-28, quando comparado aos pacientes sem lesão renal (dados não demonstrados). Esse fato também esteve associado à gravidade da lesão renal, ou seja,

quanto maior a classe de RIFLE alcançada maior o valor dos escores prognósticos calculados, tanto à admissão quanto no dia do desenvolvimento da lesão renal e no dia que atingiram o RIFLE_{máximo}, mesmo após subtraída dos valores dos escores a pontuação equivalente à disfunção renal. Esses resultados estão em concordância com estudos anteriores^{3,11}. Isso demonstra que o desenvolvimento da LRA, no ambiente de cuidados intensivos provavelmente faça parte de um comprometimento sistêmico mais grave de doenças (como SÉPSE e o choque séptico) e que a gravidade da lesão renal está diretamente associada à mortalidade.

As alterações fisiopatológicas inerentes à disfunção renal aguda ou os efeitos adversos da terapia renal substitutiva podem ser considerados como fatores coadjuvantes, apesar da melhor eficiência da tecnologia nessa área, bem como da redução da morbidade.^{11,13} Nesse sentido, os procedimentos médicos utilizados têm mais prorrogado o tempo de hospitalização sem reduzir a mortalidade. Porém, se a lesão renal aguda é um fator preditivo independente de risco de morte ou um mero coadjuvante de um estado mais grave da doença, ainda é controverso.¹⁶⁻¹⁷

Clermont *et al.* (2002),¹¹ em um estudo prospectivo e multicêntrico, ao comparar o impacto da insuficiência renal aguda e crônica na evolução de pacientes críticos, perceberam que os pacientes com lesão renal aguda que não necessitaram de diálise apresentaram uma mortalidade maior que os pacientes sem lesão renal aguda. Por sua vez, a mortalidade apresentada pelos pacientes com lesão renal aguda que necessitaram de diálise foi duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes com insuficiência renal crônica, sugerindo que o aumento da mortalidade associada à lesão renal aguda não é simplesmente pela perda da função do órgão isoladamente e, sim, por toda circunstância clínica que envolve essa síndrome.

O critério de classificação de RIFLE permite avaliar a progressão da lesão renal.¹¹ A lesão renal aguda mostrou sua condição clínica dinâmica em que categorias mais leves progridem para condições mais graves.¹ Mostrou-se, neste estudo, que 40% dos pacientes classificados como RIFLE classe risco progrediram para classe mais grave, Injúria ou Falência e que tal progressão teve importantes implicações prognósticas. Entretanto, nenhum paciente inicialmente classificado com lesão renal aguda classe Risco e que permaneceu nesta fase de classificação, foi a óbito.

Hoste *et al.*¹ foram os primeiros a avaliar a progressão da lesão renal aguda em uma grande amostra de pacientes críticos. Em seu estudo, Hoste classificou os pacientes com lesão renal aguda pela classificação de RIFLE com o escore máximo (RIFLE_{max}). O conceito de RIFLE_{max} para Hoste, assim como neste estudo, foi o maior escore de classificação apresentado durante a permanência na UTI. Hoste mostrou que 50% dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda classificados por RIFLE com classe Risco, evoluíram para classe Injúria ou Falência; também o estudo de Piccini *et al.* (2011),¹¹ realizado com objetivo de determinar a epidemiologia da lesão

renal aguda em 10 UTIs na Itália, demonstrou que dos pacientes inicialmente classificados como Risco 38% progrediram para classe Injúria ou Falência e tiveram pior desfecho. Entretanto, daqueles que recuperaram a função renal total ou parcialmente, 18% dos pacientes do presente estudo e 14,7% do estudo de Piccini *et al.* morreram mesmo assim.

No presente estudo, a idade avançada não se associou à gravidade da LRA. No estudo de Hoste, a associação de idade avançada e maior valor no escore de gravidade de doença com a ocorrência de lesão renal aguda não se aplicou aos grupos de pacientes com lesão renal aguda classificados pelo RIFLE que progrediram para o grau mais grave de classificação, ou seja, pacientes que progrediram para a classificação de RIFLE Injúria ou Falência não foram mais velhos, nem ao menos os seus valores de escores de gravidade de doença, mesmo após subtraída a pontuação correspondente a disfunção renal, foram mais altos que aqueles que permaneceram na classe Risco, confirmando que a gravidade da lesão renal aguda associa-se à mortalidade. Não foi possível confirmar esses dados no presente estudo em virtude da pequena amostra de pacientes com lesão renal aguda classificados como RIFLE Risco.

É bem verdade que o presente estudo tem suas limitações. Os pacientes avaliados são provenientes de um único centro de pesquisa. Isso exige, de certa forma, cautela na extrapolação dos dados aqui apresentados para outros serviços. Outra limitação foi a dificuldade na abordagem aos futuros candidatos ao estudo ou a seus familiares, em virtude da grave condição clínica nessa população e, conseqüentemente, o recrutamento desses pacientes, o que impossibilitou uma amostra maior. O ADQI *group* recomendou o uso da equação da MDRD como opção para a falta da creatinina sérica. Sendo essa equação uma estimativa da creatinina, os resultados publicados sobre a sua acurácia são conflitantes. Embora o valor estimado da creatinina sérica tenha sido utilizado em apenas 20% da amostra desse estudo, o emprego dessa determinação pode ter contribuído para erros de classificação. Sabe-se que a creatinina sérica calculada não substitui a creatinina real, mas a validação da MDRD não foi o objetivo desse estudo.

Por outro lado, existem poucos trabalhos brasileiros que procuraram avaliar o escore de RIFLE em uma análise prospectiva e obedecendo às normas previstas pelo ADQI. Uma análise "em

tempo real⁷ permite a aproximação da realidade diária dos cuidados da terapia intensiva e dar mais confiabilidade dos dados coletados e às análises estatísticas realizadas.

Os resultados indicam que a frequência de lesão renal aguda em UTI continua alta. Os pacientes críticos que desenvolvem lesão renal aguda são pacientes mais gravemente doentes e mais agressivamente tratados; a classificação de RIFLE é um instrumento de fácil aplicabilidade e útil para definição e classificação da lesão renal aguda em pacientes críticos; que a gravidade da lesão renal está associada à gravidade de doença e à mortalidade nessa população, mas atuar nos casos de lesão renal aguda quando eles já atingiram seu RIFLE_{mínimo}, pode significar tempo e esforços perdidos. Novos estudos devem ser direcionados à análise da população quando na classe de Risco, cuja própria denominação sugere, tem alta probabilidade de progredir às categorias mais severas e com desfechos muitas vezes irreversíveis e fatais.

REFERÊNCIAS

- Hoste EA, Clermont G, Kruttschnitt A, Venkatasubramanian R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R77.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R104-11.
- Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:571-7.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2003;77:531-46.
- Zappitelli M, Parikh CR, Akona-Arkan A, Wathburn NK, Moffett BJ, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2003;3:943-54.
- Maragan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:109-17.
- Osternmann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1137-43.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care* 1985;13:818-29.
- Viaquat JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Meadoça A, Bruening H, et al. The SOFA (Septic-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Septic-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;11:707-10.
- Miranda DR, Rijk AP, Scheuvel W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items—results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:64-77.
- Engelkewitz JM, George C, Diaz I, Bellomo R. A multi-center evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1207-10.
- Saato ER. RIFLE: association with mortality and length of stay in critically ill acute kidney injury patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009;11:539-63.
- de Abreu KL, Silva Júnior GF, Barreto AG, Melo FM, Oliveira EE, Mota RM, et al. Acute kidney injury after trauma: prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian J Crit Care Med* 2010;14:111-3.
- Lopes JA, Ferrazetti F, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care units patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classification. *Crit Care* 2008;12:R110.
- Uchida S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates J, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.
- Pell M, Liljestam E, Granath F, Frykholm J, Ekholm A, Mardling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in acute renal failure patients: stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:554-60.
- Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença RV, Machado JE, Rocha E. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007;32:597-603.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage EP, Hummelshack J, Kinler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1617-21.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008;36:5146-51.
- Peacor D, Zorzonos CPF, Do Saato NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011;13:221-6.
- Bacovic EM, Peacor D, Balbi AL. Risk factors for mortality in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras* 2011;37:151-67.
- Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcome. *Kidney Int* 2002;62:986-96.
- Park WY, Hwang EA, Jang MH, Park SB, Kim HC. The risk factors and outcome of acute kidney injury in the intensive care units. *Korean J Inten Med* 2010;15:181-7.