



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MÓNICA ALEXANDRA FERREIRA DE ALMEIDA

***INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR
SÉPSIS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA/MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES**

[MARÇO DE 2012]

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR SÉPSIS

Mónica Alexandra Ferreira de Almeida

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Evangelista Pereira, s/nº, Cercal | 3130-061 Gesteira

E-mail: moki_almeida@hotmail.com

Agradecimentos

Deixo expresso o meu agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor Rui Manuel Baptista Alves, pela paciência, orientação e disponibilidade demonstradas durante toda a elaboração deste trabalho.

Agradeço também à minha família, em particular aos meus pais e irmã, pelo grande contributo que tiveram na minha formação como pessoa e porque sem eles jamais teria chegado onde me encontro.

Ao Eduardo, pela ajuda com todo o trabalho, pela revisão exaustiva, pelos preciosos conhecimentos de inglês e informática, mas sobretudo pelo apoio, compreensão e paciência inesgotável.

Aos meus amigos e companheiros, que partilharam comigo os bons e maus momentos, quer ao longo da elaboração deste trabalho, quer ao longo do meu percurso académico, pois sem eles tudo teria sido mais difícil.

Abreviaturas

APR – Azotemia pré-renal

ATP – Adenosina trifosfato

CPFA - Filtração plasmática acoplada à hemadsorção

Crp – Creatinina plasmática

CVVH – Hemofiltração veno-venosa contínua

CVVHDF – Hemodiafiltração veno-venosa contínua

FA – Fosfatase alcalina

IECAs – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IL – Interleucina

IRA – Insuficiência renal aguda

KIM-1 – *Kidney injury molecule-1*

LDH – Lactato desidrogenase

NAG – N-acetil-β-glucosaminidase

NGAL – *Neutrophil gelatinase associated lipocalin*

NO – Óxido Nítrico

NOS – Óxido Nítrico Sintetase

NTA – Necrose tubular aguda

PAN – Poliacrilonitrilo

PCA – Proteína C activada

PMMA – Polimetil metacrilato

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

RVR – Resistência vascular renal

SLED – *Sustained low efficiency dialysis*

SRIS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica

TFG – Taxa de filtração glomerular

TLR – Receptor *toll-like*

TNF – Factor de necrose tumoral

TP – Túbulo proximal

TSR – Terapia de substituição renal

TSRC – Terapia de substituição renal contínua

TSRI – Terapia de substituição renal intermitente

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Índice

RESUMO	6
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	11
EPIDEMIOLOGIA	17
FISIOPATOLOGIA.....	19
Histologia.....	19
Alterações hemodinâmicas	20
Inflamação e <i>stress</i> oxidativo.....	23
Activação da Cascata da Coagulação	25
Disfunção mitocondrial.....	26
DIAGNÓSTICO	28
Bioquímica e microscopia urinárias	29
Novos Biomarcadores.....	30
PREVENÇÃO/TRATAMENTO.....	37
Medidas não Farmacológicas.....	38
Medidas Farmacológicas	41
Moléculas em Investigação	45
Terapia de Substituição Renal.....	49
Remoção de mediadores inflamatórios.....	56
PROGNÓSTICO	60
CONCLUSÃO	61
BIBLIOGRAFIA	63

Resumo

A Sépsis é uma condição médica severa, caracterizada por uma resposta inflamatória sistémica, geralmente causada pela presença de um agente infeccioso na corrente sanguínea. Esta tem sido identificada em diversos estudos epidemiológicos como sendo a principal causa de morte nos doentes críticos, podendo conduzir a falência multiorgânica. Devido à sua gravidade, a sépsis requer normalmente o internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), perfazendo cerca de 37% das admissões.

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é um problema de saúde pública frequente, que se caracteriza pelo declínio rápido da função renal, com diminuição da taxa de filtração glomerular. A IRA complica cerca de 8% das admissões hospitalares e 50% das admissões em UCI, podendo ter as mais variadas etiologias.

Vários estudos demonstram o papel preponderante da sépsis no desenvolvimento de IRA quer como causa, quer como sua consequência. Este trabalho incide maioritariamente na IRA de causa séptica – Insuficiência renal aguda induzida por sépsis – não sendo seu objectivo a abordagem da sépsis como consequência de uma IRA prévia. Nos últimos anos as evidências mostram que a condição “IRA induzida por sépsis” é uma entidade distinta das outras causas de IRA, nomeadamente a nível fisiopatológico, com repercussões a nível da abordagem diagnóstica e terapêutica.

A sua incidência tem vindo a aumentar, o que se mostra deveras preocupante, considerando as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas, bem como o aumento do tempo de permanência do doente nas UCI. É de realçar que a sobrevivência destes doentes é significativamente mais baixa comparativamente à dos doentes com IRA de outra causa ou com sépsis isolada.

Apesar dos inúmeros estudos e dos avanços significativos que foram efectuados relativos a este tema, a fisiopatologia, os procedimentos diagnósticos e as intervenções terapêuticas apropriadas são ainda alvo de grande debate e pouco consenso. Vários novos marcadores têm sido alvo de estudo, como potenciais indicadores precoces, não invasivos e mais selectivos de IRA. Também novas abordagens preventivas e/ou terapêuticas têm sido desenvolvidas e testadas na abordagem desta condição em particular, quer a nível de medidas não farmacológicas e farmacológicas, quer a nível de técnicas de depuração sanguínea.

Tendo em conta a relevância clínica e socioeconómica do assunto, proponho-me realizar uma revisão bibliográfica actualizada sobre o tema, focando a sua Epidemiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico, Prevenção, Tratamento e Prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência renal aguda, sépsis, fisiopatologia, terapias de substituição renal, unidades de cuidados intensivos.

Abstract

Sepsis is a severe medical condition, characterized by a systemic inflammatory response, usually caused by the presence of an infectious agent in the bloodstream. It has been described in several epidemiological studies as being the leading cause of death in critically ill patients, and may lead to multiorgan failure. Due to its severity, sepsis usually requires hospitalization in Intensive Care Units (UCI), accounting for about 37% of the admissions.

Acute Kidney Injury (AKI), is a common public health problem, which is characterized by a fast decline in renal function, accompanied by a decrease of glomerular filtration rate. AKI compromises about 8% of hospital admissions and 50% of UCI's admissions, and may have a multiple etiologies.

Several studies show the preponderant role of sepsis in AKI development, whether as a cause, or as its consequence. This essay focuses mostly in sepsis-induced AKI – sepsis-induced acute kidney injury–, not being its goal to approach Sepsis as a consequence of a previous IRA. In the past few years, the evidence shows that the condition "sepsis-induced AKI" is an entity distinct from other IRA causes, particularly at the pathophysiological level, with consequences for diagnostic and therapeutic approaches.

Its incidence has been increasing, which is indeed concerning, considering the high rates of morbidity and mortality associated with it, as well as the increased length of stay of patients in UCI. It is noteworthy that these patients' survival is significantly lower compared to patients with other causes of AKI or sepsis alone.

Despite of the several studies and important breakthroughs/advances that have been made on this theme-subject, its pathophysiology, diagnosis procedures and appropriate therapeutic interventions are still subject of great debate and little consensus. Several new markers have been target for study as potential early, non-invasive and more selective

indicators of AKI. Also, new preventive and therapeutic approaches have been developed and tested for dealing with this condition in particular, whether in terms of non-pharmacological and pharmacological measures, whether in terms of blood clearance techniques.

Given the clinical and socioeconomic relevance of the subject, I thus propose to conduct an up-to-date review of the literature on the subject, focusing its Epidemiology, Physiopathology, Diagnose, Prevention, Treatment and Prognosis.

KEY-WORDS: Acute kidney injury, acute renal failure, sepsis, pathophysiology, renal replacement therapies, intensive care units.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática, inicialmente conduzida para identificar possíveis artigos elegíveis do motor de busca PUBMED/MEDLINE, entre os anos de 2009 e 2011, utilizando as seguintes palavras-chave: “*Acute kidney injury*”, “*acute renal failure*”, “*sepsis*”, “*pathophysiology*”, “*renal replacement therapies*”, “*intensive care units*”. Posteriormente, foram seleccionados alguns artigos de anos anteriores que estavam referenciados nas publicações inicialmente seleccionadas, com interesse para esta dissertação. No total foram utilizados 54 artigos, científicos e de revisão, editados em revistas de circulação internacional com reconhecido factor de impacto.

Introdução

IRA é definida como a perda rápida da função renal, caracterizada por acidose metabólica, níveis elevados de potássio e desequilíbrios hidroeletrolíticos, entre outros. São normalmente usados como marcadores bioquímicos desta condição os níveis plasmáticos aumentados de creatinina e/ou de azoto ureico.[1] Reconhecendo as limitações inerentes a estes marcadores, tornou-se essencial estabelecer um sistema de classificação universalmente aceite, que facilitasse estudos epidemiológicos e/ou ensaios clínicos, limitados por esta indefinição. Até recentemente, nenhuma classificação de IRA tinha ainda sido estabelecida pelo que, na tentativa de resolver este problema, em 2004 o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), propôs o sistema de classificação RIFLE (acrónimo de *Risk, Injury, Failure, Loss* e *End-stage kidney disease*)[2]. Este inclui três graus de gravidade (*Risk, Injury, Failure*), determinados com base nas alterações relativas da creatinina sérica e/ou alterações absolutas do débito urinário, e dois graus de gravidade (*Loss* e *End-stage kidney disease*).[3] *Loss* prevê perda completa da função renal por um período superior a 4 semanas e *End-stage kidney disease* por um período superior a 3 meses (**Tabela 1**).[2]

No entanto, esta classificação não tem em conta critérios de progressão da IRA, apesar de o processo de falência renal ser um processo dinâmico e progressivo. Para tentar colmatar esta limitação, o grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) [4] propôs recentemente uma nova classificação, que mais não é do que um refinamento do RIFLE, tendo em vista um aumento da sensibilidade e especificidade da classificação.[3, 5, 6] Com este tentaram excluir alterações transitórias da creatinina plasmática e/ou débito urinário devido a depleções de volume ou outras causas reversíveis. [6] Assim sendo a diferença principal entre a classificação RIFLE e a classificação AKIN é que esta última requer 2 medições da creatinina plasmática, com um intervalo de 48h entre elas.[7]

Deste modo, a IRA (estadio 1 do AKIN/*Risk* do RIFLE) pode ser definida da seguinte forma:

1. Redução abrupta (<48h) da função renal, caracterizada por um aumento da creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl **ou**
2. Aumento da creatinina sérica (Cr_p) $\geq 50\%$ ou 1,5x em relação à linha de base **ou**
3. Redução do débito urinário (oligúria < 0.5 ml/kg/h durante mais de 6 horas). [1]

Os estadios subsequentes são definidos da seguinte forma: 1. Aumento da $Cr_p \geq 2x$ em relação à linha de base **ou** oligúria <0.5 ml/kg/h durante ≥ 12 horas (Estadio 2) e 2. Aumento $Cr_p \geq 3x$ em relação à linha de base **ou** Cr_p absoluta ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ ou oligúria <0.3 ml/kg/h durante ≥ 24 horas ou anúria ≥ 12 horas (Estadio 3) (**Tabela 1**). No estadio 3 incluem-se também os pacientes submetidos a terapia de substituição renal, independentemente dos outros critérios de inclusão. Podemos fazer uma analogia dos estadios 1, 2 e 3 do AKIN com os estadios *Risk*, *Injury* e *Failure* do RIFLE, respectivamente, sendo que os dois estadios finais (*Loss* e *End-stage kidney disease*) foram eliminados na classificação AKIN. [3] O AKIN tem a desvantagem de requerer duas medições da creatinina plasmática, separadas por um intervalo de 48h (**Tabela 1**). [7]

RIFLE/AKIN	Critério da creatinina plasmática (Cr_p)	Critério do débito urinário
IRA	Redução abrupta (≤ 48 h) da função renal definida como um aumento absoluto da $Cr_p \geq 0,3\text{mg/dL}$ ou $\geq 50\%$ (1,5x) da linha de base ou uma redução do débito urinário para $\leq 0,5\text{mL/kg/h}$ durante ≥ 6 horas	
RISK/Estadio 1	$Cr_p \geq 0,3\text{mg/dL}$ ou $Cr_p \geq 1,5x$ da linha de base	$\leq 0,5\text{mL/kg/h}$ durante ≥ 6 h
INJURY/Estadio 2	$Cr_p \geq 2x$ da linha de base	$\leq 0,5\text{mL/kg/h}$ durante ≥ 12 h
FAILURE/Estadio 3	$Cr_p \geq 4\text{mg/dL}$ com um aumento agudo de pelo menos $0,5\text{mg/dL}$ ou $Cr_p \geq 3x$ da linha de base	$\leq 0,3\text{mL/kg/h}$ durante ≥ 24 h ou anúria ≥ 12 h
LOSS	Perda completa da função renal > 4 semanas	
END STAGE	Perda completa da função renal > 3 meses	

Tabela 1 | Classificação RIFLE/AKIN para a IRA; adaptada de *Epidemiology of septic acute kidney injury* (Parmar *et al.*, 2009);

Apesar do objectivo principal ser a optimização do sistema RIFLE, ainda não há consenso quanto à vantagem do sistema AKIN em relação a este, pois os estudos já realizados são poucos e frequentemente inconclusivos. [3, 6]

Estes dois sistemas de classificação – RIFLE e AKIN – estão largamente validados para o diagnóstico e estratificação dos pacientes com IRA, o que será de extrema utilidade na elaboração de novos estudos epidemiológicos importantes e necessários, possibilitando também o estudo de abordagens terapêuticas diferentes e a sua eficácia na prevenção e tratamento da IRA. [8]

A sépsis é um problema comum nas unidades de cuidados intensivos em todo o mundo, conduzindo frequentemente a falência multiorgânica, nomeadamente renal.[8]

Ao contrário da IRA, a sépsis tem há já vários anos uma definição consensual estabelecida, publicada pelo *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine*. [9] Sépsis define-se então pela presença, confirmada ou suspeita, de infecção, juntamente com a presença de dois ou mais dos 4 sinais de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS). Estes sinais incluem hiper ou hipotermia (temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$), taquicardia ($>90\text{bpm}$), hiperventilação, evidenciada por taquipneia (>20 ciclos/min) ou hipocápnia ($\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$), e leucocitose (>12000 cél/ mm^3) ou leucopenia (<4000 cél/ mm^3) ou $>$ de 10% de formas imaturas.[9] A sépsis pode ainda ser estratificada em sépsis severa, se houver disfunção de 1 ou mais órgãos – hipoxémia com $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 <300$, oligúria com débito urinário inferior a $<0,5$ ml/kg/h durante pelo menos 2 horas, aumento da creatinina plasmática $>0,5$ mg/dl, defeitos de coagulação com INR >1.5 ou tempo de tromboplastina parcial activada superior a 60 segundos, íleos paralítico, trombocitopenia com plaquetas $<100 \times 10^9/\text{l}$, hiperbilirrubinémia com bilirrubina plasmática >4 mg/dl ou 70 mmol/l [3, 5] – ou em choque séptico, se conjuntamente com os sinais de sépsis severa houver hipotensão (pressão arterial sistólica <90 mmHg, pressão arterial média <60 mmHg, ou

redução na pressão sistólica superior a 40 mmHg em relação à linha de base) que não responde à administração de fluidos (**Tabela 2**). O facto de existir uma definição concreta facilita não só o diagnóstico como também o desenho de estudos epidemiológicos, com importância extrema no desenvolvimento de terapêuticas optimizadas.[3]

DEFINIÇÃO	
SRIS	Presença de 2 ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> → Temperatura >38°C ou <36°C → Frequência cardíaca >90 bpm → Frequência respiratória >20 ciclos/min ou PaCO₂ <32mmHg → Leucocitose >12 000 cél/mm³, leucopenia <4 000 cél/mm³ ou >10% de formas imaturas
SEPSIS	Presença (confirmada ou suspeita) de infecção e 2 ou mais critérios de SIRS
SEPSIS SEVERA	Presença de sépsis e ≥1 disfunção de órgão
CHOQUE SÉPTICO	Presença de sépsis severa e hipotensão que não responde à fluidoterapia

Tabela 2 | Definição/classificação de sépsis; adaptada de *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* (Bellomo et al., 2004).

O *SOFA score* (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) consiste numa escala que avalia o grau de falência orgânica e a sua evolução ao longo do tempo, sendo que pontuações elevadas se associam a taxas de mortalidade superiores. Esta escala é utilizada para avaliar a gravidade da sépsis, permitindo a estratificação do risco e a padronização dos relatórios dos ensaios clínicos, bem como a avaliação da resposta ao tratamento. [10, 11]

Os parâmetros que definem as várias pontuações no *SOFA score* encontram-se esquematizados na **Tabela 3**.

Parâmetros	1	2	3	4
Respiratório PaO ₂ /FiO ₂	< 400	< 300	< 200 ¹	< 100 ¹
Hematológico Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático Bilirrubina sérica, mg/dL	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	> 12.0
Cardiovascular Hipotensão	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina (qq. dose)	Dopamina > 5 ou adrenalina ≤ 0.1 ou noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15 ou adrenalina > 0.1 ou noradrenalina > 0.1
Neurológico Escala de coma de Glasgow	13-14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renal Creatinina sérica (mg/dL) débito urinário (mL/dia)	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 < 500	> 5.0 < 200

Tabela 3 | SOFA score. Fonte: Vincent *et al.*, 1996. **Nota:** Os agentes adrenérgicos (dopamina, dobutamina, adrenalina e noradrenalina) devem ser administrados em perfusão contínua endovenosa, de duração superior a uma hora. As doses indicadas estão em µg/kg*min. PAM – pressão arterial média (mmHg).

¹ com suporte ventilatório

IRA e sépsis estão interligadas, e se por um lado a IRA é frequentemente complicada por processos sépticos, o contrário também é verdade. Estudos recentes têm demonstrado que a fisiopatologia da IRA em pacientes sépticos difere da fisiopatologia da IRA de outras etiologias, razão pela qual se impõe o estudo isolado desta condição (“IRA induzida por sépsis”), na tentativa de otimizar a sua caracterização, diagnóstico e terapêutica [3, 8, 12, 13]. Contudo, actualmente ainda não existe um método *standard* para distinguir IRA induzida por sépsis de IRA não induzida por sépsis. Esta situação torna-se ainda mais complexa se pensarmos que frequentemente a sépsis é consequência da IRA, o que deixa por vezes a questão “quem chegou primeiro, o ovo ou a galinha?”, dificultando assim o desenho dos estudos e ensaios clínicos nesta área. No entanto, a existência de definições consensuais para “sépsis” e “IRA” permitiu o estabelecimento de uma definição de “IRA induzida por sépsis”, que implica o preenchimento dos critérios de ambas as condições simultaneamente, bem como a inexistência de outras causas não sépticas potencialmente desencadeantes de IRA (ex: obstrução urinária, nefrotoxinas, contrastes radiológicos nefrotóxicos...). [3]

Esta condição constitui um problema relevante do ponto de vista socioeconómico, pois apresenta elevada taxa de incidência e mortalidade, significativas taxas de dependência de terapia de substituição renal (TSR), bem como internamentos prolongados nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e, posteriormente, nas enfermarias hospitalares. Deste modo, constata-se não só um grande impacto na morbilidade dos pacientes mas também implicações financeiras importantes para o sistema de saúde,[1, 14] revestindo-se assim de particular importância a investigação científica nesta área, de forma a esclarecer a fisiopatologia, como ponto de partida para melhorar a prevenção, o *timing* do diagnóstico e as estratégias terapêuticas. [1]

Epidemiologia

A IRA é uma condição frequente, afectando cerca de 8% dos pacientes hospitalizados e mais de 50% dos doentes das UCI, [15] e está descrita como factor de risco independente de morbilidade e mortalidade [16]. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da incidência de IRA, embora não acompanhado por um aumento significativo das taxas de mortalidade que lhe estão associadas. Se por um lado o aumento da incidência se pode atribuir ao envelhecimento da população, por outro a melhoria dos cuidados de saúde leva a que esta não se reflecta de igual modo no aumento da mortalidade. [3]

Também a sépsis é uma situação comum, que afecta cerca de 37% dos doentes admitidos nas UCI, de acordo com os dados do estudo europeu multicêntrico SOAP. Um outro estudo realizado nos Estados Unidos da América, no qual se monitorizaram os dados epidemiológicos relativos à sépsis durante 25 anos, relata um aumento anual na incidência desta condição de 8.7%. [3]

O *BEST Kidney*, um grande estudo multicêntrico envolvendo 30 000 doentes, 54 UCI e 23 países, registou a presença de IRA em 5,7% dos doentes críticos, sendo que desta fatia 47,5% dos casos se deviam à presença de um quadro séptico prévio.[3] Um grande número de estudos realizados em vários países, de diferentes continentes, determinou que os doentes com sépsis desenvolvem IRA em cerca de 40-45% dos casos, sendo esta incidência tanto maior quanto maior a gravidade do quadro séptico. [3] Lopes *et al.* suportam esta afirmação, num estudo retrospectivo que revelou uma incidência de IRA de 4,2% na sépsis não complicada, 22,7% na sépsis severa, e 52,8% no choque séptico. Neste estudo a realidade portuguesa (Hospital Santa Maria – Lisboa) revela-se um pouco mais animadora relativamente aos dados globais, pois os autores reconhecem o desenvolvimento de IRA em aproximadamente um terço dos doentes com sépsis.[5]

Múltiplos estudos defendem ainda a ideia da precocidade do aparecimento da IRA, em oposição ao seu desenvolvimento numa fase mais tardia da sépsis (65% *versus* 35%), referindo no entanto que, no segundo caso, o risco de falência multiorgânica e de mortalidade associadas é superior.[3]

A entidade “IRA induzida por sépsis” tem maior predomínio nos idosos e nas mulheres, relativamente à IRA de outra etiologia.[3, 17] Está também associada não só a um quadro clínico mais grave, a uma necessidade de ventilação mecânica e de suporte vasoactivo mais frequentes, e a uma maior taxa de disfunção orgânica (se comparada com os doentes com sépsis mas sem IRA) mas também a maior gravidade e tempo de permanência nas UCI (quando comparada a qualquer uma das situações isoladamente). [5, 14] Há estudos que demonstram que a duração da permanência nas UCI é duas vezes superior nos pacientes com IRA induzida por sépsis, [14] requerendo estes TSR em cerca de 30% dos casos, percentagem esta muito superior à observada para outras causas de IRA [16]. De acordo com Lopes *et al*, os pacientes com sépsis secundária a infecções abdominais, genito-urinárias e endocardite têm maior probabilidade de desenvolver IRA. [3]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da IRA induzida por sépsis está ainda pouco esclarecida e, apesar das múltiplas teorias, há ainda muito poucas certezas. No entanto, a determinação dos mecanismos subjacentes a esta condição seria de sobremodo importante na selecção das melhores alternativas preventivas e terapêuticas, permitindo assim reduzir o seu impacto negativo.[15] Somente após uma boa compreensão da sua patogénese se poderão ambicionar avanços diagnósticos e terapêuticos e finalmente, alcançar a diminuição da incidência, mortalidade e morbilidade.[18] A falta de conhecimento relaciona-se sobretudo com a escassez de dados histopatológicos *in vivo* (uma vez que, devido ao risco associado, não se fazem biópsias em doentes sépticos), e com a dificuldade em medir os fluxos microcirculatórios renais em tempo real, [7, 15] pois no Homem a determinação do fluxo sanguíneo renal é complexa e invasiva e nos modelos animais as conclusões são contraditórias.[7, 18] Assim sendo a maioria das inferências são feitas com base em marcadores sanguíneos e urinários, com as limitações que lhes estão associadas. Os estudos experimentais em animais com IRA mostram-se úteis, no entanto têm também alguns senãos, sobretudo porque muitos não se adequam ao contexto séptico em particular.[15] Apesar das inúmeras dúvidas e incertezas, actualmente existe uma forte convicção de que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos diferem dos que estão implicados em outras formas de IRA.[18]

Assim sendo, à luz do conhecimento actual, aceita-se que a etiologia da IRA induzida por sépsis é multifactorial, envolvendo alterações hemodinâmicas, lesão inflamatória directa, *stress* oxidativo e disfunção endotelial e da coagulação.[8]

HISTOLOGIA

Dos estudos efectuados na tentativa de descrever as alterações histológicas do rim séptico, poucos foram realizados em humanos e, nestes, apenas 22% de um total de 184

pacientes mostrou evidência de necrose tubular aguda (NTA), sendo esta mais frequente nos pacientes com choque séptico.[1] A maioria dos estudos reportou achados histológicos inexistentes ou muito ligeiros e inespecíficos.[14] Os dados obtidos em experimentação animal são semelhantes aos relatados em humanos. [7, 13] Na ausência de achados compatíveis com NTA, poderíamos pensar numa causa glomerular que justificasse a queda na taxa de filtração glomerular (TFG), no entanto a literatura existente foca-se sobretudo no estudo da função tubular. Possivelmente a lesão ocorrerá em ambos os locais. [13]

A histologia da IRA séptica é heterogénea, apresentando infiltrado inflamatório, maioritariamente mononuclear, alguma vacuolização das células tubulares, perda do bordo em escova e células apoptóticas.[7] Há evidência de apoptose em cerca de 2-3% das células tubulares afectando sobretudo o túbulo distal, contudo o processo apoptótico é um processo rápido (poucas horas) e, como tal, pode já ter ocorrido apoptose em larga escala e não haver evidência histológica presente que o confirme, ou que seja reflexo da sua extensão. [13] Um estudo num modelo experimental, concluiu que a distribuição temporal de qualquer tipo de morte celular era máxima nas primeiras 6 horas de doença, declinando de seguida.

Devido à disfunção da membrana basal, há desprendimento celular com aparecimento de células tubulares ou cilindros no sedimento urinário. Estes cilindros podem provocar obstrução tubular com queda subsequente da TFG. [13]

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

A teoria mais consensual até há pouco tempo defendia a isquémia (ou hipoperfusão) renal como principal mecanismo fisiopatológico envolvido, sugerindo que a diminuição do fluxo sanguíneo e a vasoconstrição renais seriam os eventos desencadeantes da IRA. Assim sendo, as terapêuticas mais usadas visavam a melhoria dos parâmetros hemodinâmicos, e a sua ineficácia levou a que se questionasse a teoria proposta, [7] assumindo-se actualmente

que, apesar de a isquemia poder desempenhar um papel na fisiopatologia desta condição, este é secundário a e/ou concomitante com outros mecanismos.[13]

Na sépsis com baixo débito cardíaco (choque cardiogénico, p.ex.) há diminuição do fluxo sanguíneo renal e isquemia subsequente [18], mas tendo em conta que, na maioria dos casos de sépsis, o débito cardíaco se encontra normal ou elevado (sépsis hiperdinâmica), então o fluxo sanguíneo renal mantém-se ou até aumenta. Apesar deste aumento no fluxo renal há frequentemente oligúria e diminuição da *clearance* da creatinina.[7, 15] Actualmente, alguns estudos suportam a ideia de que, uma vez estabelecido o estado hiperdinâmico característico da sépsis, a isquemia renal não é um mecanismo fisiopatológico relevante [7], defendendo mais a influência de processos apoptóticos ao invés de necrose pura. [19]

Alguns estudos relatam uma diminuição na resistência vascular renal (RVR), com consequente diminuição da TFG e aumento da creatinínemia.[7] Perante estes dados importa compreender os mecanismos que conduzem à queda da RVR, pelo que várias explicações têm sido avançadas. A RVR pode estar diminuída devido ao aumento da libertação intensa e prolongada de óxido nítrico (NO), uma vez que a cascata proinflamatória leva à activação da enzima NO sintetase (NOS) na medula renal, nas células mesangiais do glomérulo e no endotélio vascular. [7] Adicionalmente, em consequência da acidose, característica do choque séptico, e da diminuição do ATP intracelular no endotélio vascular, há saída de potássio das células com hiperpolarização subsequente, podendo esta promover resistência à acção das catecolaminas e da angiotensina II, levando à vasodilatação.[7]

Surge assim a hipótese de que a perda da regulação da pressão de filtração no glomérulo pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da IRA induzida por sépsis. A pressão de filtração depende do diâmetro das arteríolas, podendo a constrição da arteríola aferente e/ou a vasodilatação da arteríola eferente condicionar diminuições da TFG e consequentemente, do fluxo urinário. Na sépsis pensa-se que o mecanismo possa consistir na vasodilatação de ambas as arteríolas, com efeito mais marcado na eferente (IRA hiperémica),

processo semelhante ao desencadeado pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (**Figura 1**). [7, 15] Esta teoria carece ainda de confirmação, condicionada pela dificuldade na medição do fluxo sanguíneo renal em tempo renal nos pacientes sépticos, [7] no entanto parece constituir um mecanismo preponderante no desenvolvimento da disfunção glomerular nas primeiras 24-48 horas de sépsis.[18] Perante a confirmação desta hipótese, a administração de angiotensina II poderá ter efeitos benéficos no rim, contribuindo para a restauração da TFG, situação já documentada em alguns estudos experimentais.[19]

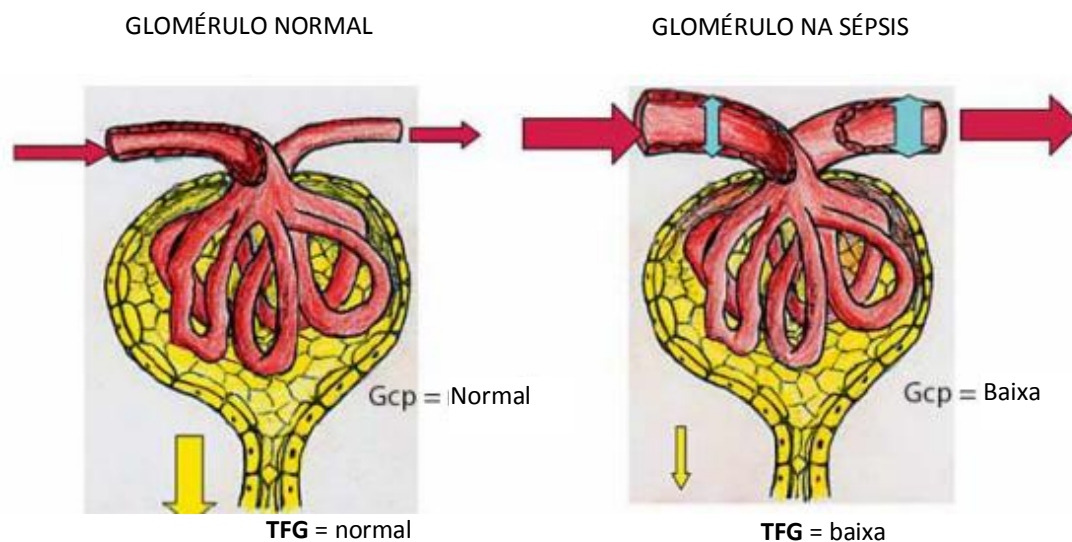


Figura 1 | Mecanismo possível de perda da TFG na IRA induzida por sépsis. Adaptado de *Septic acute kidney injury: new concepts* (Bellomo et al., 2008). Abreviaturas: Gcp – pressão glomerular capilar.

Outra teoria proposta defende que, apesar da conservação do fluxo sanguíneo renal, pode existir uma alteração na distribuição intra-renal deste mesmo fluxo, com predomínio do fluxo cortical sobre o medular – redistribuição corticomedular – resultando em hipóxia medular. Contudo estudos recentes sugerem não haver alterações significativas do fluxo intra-renal durante a sépsis, afirmando que, podendo estas estar presentes, este não constitui um mecanismo relevante, devido à conservação dos mecanismos de compensação [7] dependentes das catecolaminas.[18] Apesar de as alterações hemodinâmicas poderem ter o

seu impacto, estas representam somente uma parte dos mecanismos responsáveis pela perda de função renal.[18]

INFLAMAÇÃO E *STRESS* OXIDATIVO

Na sépsis, como resultado do processo inflamatório sistémico, libertam-se citocinas inflamatórias, metabolitos do ácido araquidónico, substâncias vasoactivas, agentes trombogénicos, e outros mediadores biológicos activos. [18, 20] A resposta inflamatória inerente à sépsis tem sido alvo de estudo, pois aparenta ser um factor potencialmente determinante no desenvolvimento da IRA, uma vez que os rins são particularmente sensíveis à lesão desencadeada por mediadores inflamatórios, tais como a interleucina-1 (IL-1) e o factor de necrose tumoral- α (TNF α). Teoricamente estes mediadores induzem a libertação de outras citocinas, amplificando a cascata inflamatória, favorecem a expressão do factor tecidual, com fenómenos trombóticos locais consequentes, e ainda induzem processos apoptóticos celulares, através do aumento de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e *stress* oxidativo local. O *stress* oxidativo ocorre não só devido ao aumento de ROS, mas também como resultado da diminuição de antioxidantes endógenos, por aumento do consumo ou ingestão reduzida. No entanto, apesar de alguns estudos promissores na validação desta teoria, a administração de anticorpos anti-TNF não demonstrou qualquer efeito no desenvolvimento de IRA, nem na sobrevida dos pacientes, contrariamente ao observado em estudos animais. [7, 18]

Estudos recentes têm-se focado no papel dos receptores *Toll-like* (TLR) na fisiopatologia da sépsis, pois estes parecem desempenhar um papel de gatilho no desencadear da resposta inflamatória, através do reconhecimento dos agentes patogénicos e subsequente activação da transcrição de genes inflamatórios. Este mecanismo é benéfico na protecção do organismo, no entanto a sobreactivação do mesmo conduz a desregulação da resposta

inflamatória normal. Apesar de os estudos animais serem ainda controversos os TLR têm sido testados como potenciais alvos terapêuticos, com alguns resultados positivos.[21]

Aparentemente quer os mediadores pró-inflamatórios quer os anti-inflamatórios circulantes estão envolvidos na cascata de eventos que conduz à disfunção orgânica e, em alguns casos, à morte. Há dados recentes que defendem que a resposta anti-inflamatória na sépsis pode conduzir a um estado de imunoparésia com consequências tão ou mais nefastas que a resposta pró-inflamatória. [22] Assim sendo pensa-se que grandes quantidades de agentes pró e anti-inflamatórios coexistam, contribuindo em conjunto para a lesão renal, razão pela qual alguns autores defendem que a remoção inespecífica de mediadores, ao invés do bloqueio isolado de mediadores específicos, possa apresentar resultados mais favoráveis no prognóstico e sobrevivência dos doentes. Esta abordagem não implica a remoção total dos mediadores mas sim do seu excesso, ou do seu pico, através de técnicas de depuração renal contínuas, denominando-se de “hipótese da concentração de pico”. [21]

Actualmente alguns estudos, em modelos experimentais de isquémia aguda e lesão tóxica renal, demonstram que as células tubulares renais morrem através de processos apoptóticos e necróticos,[18] contudo, como já referido anteriormente, a hipótese de a apoptose desempenhar um papel importante na lesão tubular permanece controversa. A apoptose de células tubulares por citocinas inflamatórias e lipopolissacarídeo, normalmente libertados nesta condição [8, 18], é tida em conta como um dos principais factores responsáveis pelo desenvolvimento de IRA induzida por sépsis, [23] não havendo no entanto evidência do seu grau de envolvimento.[21] Alguns estudos evidenciam uma activação precoce da cascata apoptótica nos rins sépticos.[18] A distinção entre apoptose e necrose tem importantes implicações terapêuticas, uma vez que a necrose dificilmente pode ser travada, ao passo que a apoptose tem formas de ser modulada. [24]

Como anteriormente referido ocorre também produção de NO, podendo este ter efeitos benéficos ou deletérios na função renal. O NO é necessário para a manutenção do fluxo

sanguíneo renal e intra-renal e para a biogénese mitocondrial celular, no entanto pode também funcionar como radical livre, e, se produzido em excesso, tem a capacidade de inibir a cadeia de fosforilação oxidativa e, conseqüentemente, o consumo de oxigénio. Para além disso tem também a capacidade de reagir com radicais livres, formando espécies reactivas mais tóxicas, como o peroxinitrito, lesivo para o DNA, proteínas e membranas. Este último provoca um aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial com conseqüente diminuição do gradiente electroquímico, diminuição da produção energética, e activação de vias apoptóticas. [7] Como anteriormente referido o NO é também responsável pela vasodilatação sistémica e, nesta situação, o estímulo hipotensivo vai desencadear a resposta adaptativa simpática e a produção de angiotensina, com conseqüente vasoconstrição renal e retenção de sódio e água, provocando uma diminuição da TFG.[25] Recentemente, Ishikawa *et al.* levaram a cabo um estudo, em modelo animal, na tentativa de avaliar a importância do NO na fisiopatologia da doença, chegando à conclusão de que a administração de inibidores da NOS não tinha efeito significativo na TFG, pelo que, podendo este ser um dos mecanismos da doença, não desempenha certamente um papel crucial na perda da função renal.[19]

ACTIVAÇÃO DA CASCATA DA COAGULAÇÃO

Durante a sépsis há caracteristicamente um estado pró-trombótico e antifibrinolítico, que pode culminar em falência multiorgânica, com aumento acentuado da mortalidade. A cascata inflamatória induz lesão endotelial, com conseqüente aumento da expressão do factor tecidual[7], que por sua vez activa a cascata da coagulação nos capilares glomerulares, conduzindo a lesão isquémica do rim (NTA).[1] Assim sendo, é evidente o papel do endotélio vascular e da cascata da coagulação na fisiopatologia da sépsis.[21] Apesar de descritos alguns casos relatando a presença de depósitos fibrilares nos capilares glomerulares de pacientes sépticos, um estudo mais recente demonstra que a trombose arterial/arteriolar é infrequente e não se associa à presença de coagulação intravascular disseminada. [7]

DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL

Para uma adequada função mitocondrial é necessário o bom funcionamento dos complexos da fosforilação oxidativa, a integridade da membrana mitocondrial, um aporte suficiente de substratos e mitocôndrias em número suficiente. [7, 26] Alguns autores sugerem que apesar do aumento do fluxo sanguíneo renal na sépsis hiperdinâmica e do consequente aporte aumentado de oxigênio este pode não ser suficiente para suprir as necessidades, normalmente muito aumentadas na sépsis. Esta hipótese já foi contrariada por alguns estudos experimentais em animais que não relataram alterações significativas na taxa de ATP produzido, pelo menos nas primeiras horas de doença, mesmo na presença de choque séptico e anúria. [13, 15] Contudo outros estudos levados a cabo na tentativa de avaliar a função mitocondrial renal na sépsis, reportaram alterações na mesma, possivelmente associadas ao aumento dos radicais livres e do *stress* oxidativo.[7, 26]. Recentemente Tran *et al.* levaram a cabo um estudo em modelos experimentais, nos quais verificaram a presença de defeitos mitocondriais marcados durante a sépsis que resolveram após a normalização da função renal, apoiando o papel da lesão mitocondrial como um mecanismo de alto relevo na patogênese da IRA na sépsis. Adicionalmente a disfunção mitocondrial pode funcionar como mecanismo estimulante do *stress* oxidativo, agravando ainda mais a lesão subjacente.[26]

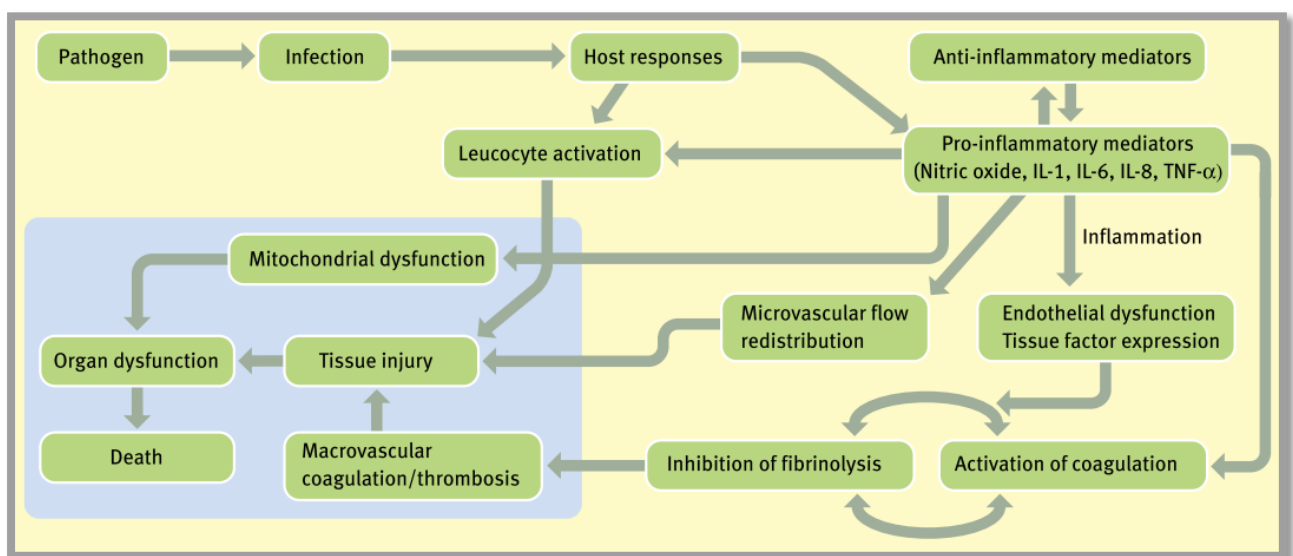


Figura 2 | Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sépsis. Adaptado de Gupta *et al.*, 2006.

Em suma, vários mecanismos de lesão têm sido propostos, e muitos deles confirmados como parte integrante da fisiopatologia da IRA induzida por sépsis, no entanto sem certezas quanto ao seu grau de envolvimento ou potencial lesivo. À luz do conhecimento actual reconhece-se a etiologia desta condição como multifactorial, sendo no entanto importante realçar que a sépsis e a lesão renal subsequente passam por várias fases, num *continuum*, nas quais determinada via patológica pode estar mais ou menos activa. O esclarecimento desta cronologia, reconhecendo qual a lesão predominante em determinada altura, pode significar um avanço determinante na abordagem e tratamento adequado, uma vez que algumas moléculas tidas como muito promissoras podem dever a sua falta de eficácia nos ensaios a que foram submetidas simplesmente ao facto de não serem administradas no momento ideal.[21]



Figura 3 | Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na IRA induzida por sépsis.

Diagnóstico

Tendo em conta a incidência e gravidade desta condição, o seu diagnóstico precoce torna-se essencial para o início atempado de medidas preventivas e/ou terapêuticas eficazes. Como anteriormente referido, actualmente este é feito com base nos valores séricos da creatinina e azoto ureico, bem como no débito urinário, métodos com sérias limitações [7], sobretudo no que diz respeito ao diagnóstico precoce, atrasando assim a detecção da lesão renal e condicionando a actuação médica. A avaliação da função renal é ainda mais problemática nos doentes críticos, uma vez estes têm normalmente uma certa instabilidade renal, dificultando deste modo a correcta interpretação dos marcadores rotineiramente requisitados.[23] Adicionalmente a sépsis condiciona uma diminuição na produção de creatinina, sem outras alterações significativas no hematócrito ou nos fluidos extracelulares, pelo que esta constitui um marcador muito pouco preciso de IRA neste contexto. [27]

O desenvolvimento das classificações RIFLE e AKIN veio ajudar um pouco, na medida em que permitem quantificar o grau de disfunção presente, no entanto baseiam-se igualmente em medidas pouco sensíveis. Assim sendo a investigação científica recente visa a validação de métodos que permitam a detecção precoce da IRA ainda antes da alteração dos valores séricos de creatinina, pois estes só permitem o diagnóstico na presença de uma perda da função renal superior a 50%, o que representa um valor demasiado elevado. A *clearance* da creatinina pode reflectir melhor as alterações funcionais do rim, no entanto estas também só ocorrem muitas horas após o início da lesão celular renal, o que se revela pouco eficiente se o objectivo for o bloqueio da agressão celular antes do compromisso funcional. A pesquisa de novos biomarcadores é uma área com grande interesse pois, tal como refere Honore *et al* “*critically ill patients are dying from and not just with AKI*”, realçando a IRA como factor de risco de mortalidade independente.[23] Muitos novos marcadores têm sido alvo de estudo,

como potenciais indicadores precoces, não invasivos e mais selectivos de IRA. Estes marcadores poderão também ter implicações no esclarecimento da fisiopatologia da IRA induzida por sépsis, bem como potencial prognóstico.[28]

BIOQUÍMICA E MICROSCOPIA URINÁRIAS

Alguns autores têm proposto a análise bioquímica e microscópica da urina como potencial adjuvante no diagnóstico, classificação, prognóstico e abordagem clínica de IRA, contudo no caso especial da sépsis há uma séria escassez de estudos, o que limita a sua utilização. Alguns dos parâmetros bioquímicos que têm sido avaliados são o sódio urinário (uNa), a excreção fraccionada de sódio (FeNa) e a excreção fraccionada na ureia (FeU), visando sobretudo a distinção entre azotémia pré-renal (APR) e necrose tubular aguda (NTA). No entanto estes testes são limitados na determinação da etiologia e/ou gravidade da IRA. Na sépsis isto é particularmente complexo pois há numerosos factores a influenciar a excreção urinária, para além de que APR e NTA normalmente não existem isoladamente mas sim num *continuum*. Estes e outros testes bioquímicos urinários têm um valor questionável no diagnóstico e classificação da IRA induzida por sépsis, bem como pouca relevância no prognóstico, nomeadamente a nível da recuperação renal, necessidade de TSR e mortalidade global. A análise microscópica da urina tem a vantagem de ser barata, muito disponível e não invasiva, e é definitivamente um bom indicador diagnóstico de várias condições. Contudo, há muito poucos estudos que comparem as características microscópicas da urina em pacientes com IRA induzida por sépsis *versus* IRA de outras etiologias. Apesar de poderem existir algumas alterações do sedimento na IRA induzida por sépsis, há alguns estudos que relatam a inexistência de alterações, mesmo após 5 dias de doença. A análise do sedimento pode vir a ter utilidade na predição da gravidade e curso clínico da IRA, contudo a falta de dados relativos à sépsis limita muito a sua utilização. [14]

NOVOS BIOMARCADORES

O “biomarcador ideal” deveria conjugar várias características: permitir uma detecção fidedigna de IRA, ser suficientemente sensível para detectar lesões subclínicas, permitir inferir o local exacto da agressão renal, reflectir alterações na gravidade da lesão renal dependentes do tempo, ser simples, barato e facilmente mensurável. No entanto é difícil conjugar todas estas características e, actualmente, a maioria dos marcadores são muito dispendiosos ou pouco disponíveis, condicionando assim a sua utilização fora dos estudos de investigação.[28]

Até ao momento, apesar dos vários estudos e dos vários biomarcadores propostos, não há ainda evidência quanto à sua sensibilidade e validade, sendo que para aumentar o poder diagnóstico seria necessária a obtenção de vários concomitantemente, com as consequentes implicações financeira que tal acarreta.[23] Apesar dos poucos estudos realizados no contexto da sépsis em particular, pensa-se que esta condição poderá condicionar um padrão muito distinto, no que diz respeito às alterações dos marcadores de IRA.[27, 28]

As combinações mais promissoras incluem um painel plasmático (NGAL e Cistatina C) e um painel urinário (NGAL, IL-18 e KIM-1). Estes painéis possivelmente terão a capacidade indiciar o momento da agressão inicial, bem como distinguir entre os vários tipos e etiologias de IRA.[8, 27]

1. NGAL – NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN

A NGAL é uma proteína presente nos grânulos secundários intracitoplasmáticos dos neutrófilos, libertada aquando da activação destes, sendo que normalmente tem uma baixa expressão em vários tecidos corporais (rim, pulmão, estômago e cólon). [7] A sua transcrição e libertação sofre um grande incremento aquando da lesão epitelial e, desta forma, na IRA liberta-se precocemente dos túbulos renais na presença de lesão isquémica ou tóxica, podendo

ser detectada na urina (2 horas após a lesão) [7, 29] Uma revisão recente mostrou que a NGAL se eleva significativamente na IRA (de qualquer etiologia), e que esta elevação precede o diagnóstico clínico desta condição. Um estudo recente sugere que a detecção da NGAL na urina é um método mais fidedigno de avaliação da IRA no contexto de sépsis do que a sua detecção no plasma, uma vez que os níveis plasmáticos aumentados se podem dever somente à activação intravascular dos neutrófilos circulantes.[7] Também recentemente surgiram evidências de que este marcador poderá ajudar a distinguir IRA não séptica e IRA induzida por sépsis, pois os valores plasmáticos e urinários mostraram-se significativamente mais elevados nesta última.[8]

2. IL-18

A IL-18 é uma citocina pró-inflamatória libertada aquando da lesão isquémica dos túbulos renais, que pode ser facilmente detectada na urina. À luz da evidência actual, esta não parece elevar-se na sequência de infecção, IRA pré-renal ou IR crónica, pelo que tem sido apontada como um bom predictor de IRA nos doentes críticos em geral e nos doentes com sépsis em particular, sendo as suas concentrações mais elevadas neste contexto.[7, 28] Num estudo realizado em doentes sépticos com síndrome de dificuldade respiratória agudo os valores urinários elevados desta citocina precederam a evidência clínica de IRA em 24-48h.[28]

3. KIM-1 – KIDNEY INJURY MOLECULE-1

A KIM-1 é uma proteína transmembranar das células tubulares proximais cuja expressão aumenta significativamente em resposta a estímulos isquémicos ou nefrotóxicos e que pode ser detectada precocemente na urina aquando do desenvolvimento de IRA.[7, 29] Não há evidência de qualquer diferença entre os níveis de KIM-1 nos pacientes sépticos e não sépticos.[28]

4. CISTATINA C

A cistatina C é uma molécula livremente filtrada no glomérulo, sendo de seguida totalmente reabsorvida e catabolizada nas células do túbulo proximal (TP), razão pela qual normalmente não é detectável na urina. Deste modo, qualquer aumento na sua concentração urinária indica lesão ou disfunção tubular subjacente.[30] Em alguns estudos esta mostrou uma capacidade preditiva da necessidade de TSR superior a muitos outros biomarcadores.[28] Nejat *et al.* elaboraram um estudo que lhes permitiu concluir que a cistatina C urinária é um bom marcador diagnóstico de IRA, de sépsis isoladamente e de IRA induzida por sépsis, sendo também um marcador de mortalidade independente. Uma vez que tem a vantagem de ser um teste rápido preciso, simples e facilmente disponível mais estudos deverão ser realizados tendo em vista a sua validação definitiva.[30]

5. L-FABP – L-TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN

A L-FABP é uma proteína expressa nas células tubulares renais proximais que se liberta para a urina em resposta à hipóxia tecidual. Até à data foram efectuados alguns estudos, no entanto sem evidência clara da sua capacidade diagnóstica e prognóstica na IRA induzida por sépsis. Doi *et al.* reportaram níveis mais elevados do L-FABP no choque séptico quando comparado a sépsis sem choque e a IRA de etiologia não séptica, referindo que este marcador pode ter a capacidade de prever a gravidade e mortalidade associadas a IRA induzida por sépsis, sendo no entanto necessário realizar mais estudos que o confirmem.[31]

6. NETRIN-1

A netrin-1 é uma proteína laminina-like possivelmente envolvida na neovascularização, adesão celular e génese tumoral, que sofre excreção urinária aproximadamente 1 hora após o início da lesão renal, aumentando cerca de 30 vezes após 3 horas e atingindo o seu pico máximo às 6 horas.[27]

7. **β 2-M** – β 2 -MICROGLOBULINA

A β 2-microglobulina é filtrada livremente no glomérulo sendo posteriormente reabsorvida e catabolizada no TP, pelo que normalmente é indetectável na urina. Não há diferenças entre os seus níveis urinários na sépsis, comparativamente aos pacientes não sépticos e é fracamente preditiva da necessidade de TSR.[28]

8. **α 1-M** – α 1-MICROGLOBULINA

A α 1-microglobulina é uma molécula muito semelhante à β 2-microglobulina, contudo a sua detecção precoce parece ter um excelente poder prognóstico para a necessidade futura de TSR.[28]

9. **ABP** – *ADENOSINE DEAMINASE BINDING PROTEIN*

A ABP é uma glicoproteína da borda em escova das células do TP, cujos incrementos urinários se relacionam com o desenvolvimento de IRA, no entanto a maioria dos estudos englobando este biomarcador foram realizados em pacientes não sépticos. Ainda assim parece ser um marcador mais precoce e superior à β 2-M e à α 1-M.[28]

10. **RBP** – *RETINOL BINDING PROTEIN*

A RBP é livremente filtrada no glomérulo e posteriormente reabsorvida no TP, logo a sua elevação na urina constitui um bom indicador de lesão tubular renal, mostrando-se normalmente muito elevada na IRA. Tem como maior desvantagem o facto de não discriminar APR e NTA.[28]

11. **HRTE-1** – *PROXIMAL RENAL TUBULAR EPITHELIAL ANTIGEN*

O HRTE-1 é um peptídeo que faz parte da borda em escova do TP e que é libertado no lúmen tubular na sequência da lesão renal, não evidenciando no entanto qualquer diferença entre doentes sépticos e não sépticos.[28]

12. ENZIMAS URINÁRIAS

Muitas enzimas podem ser detectadas na urina após a lesão renal e o seu padrão pode ser útil na distinção entre os vários mecanismos lesionais que acometem o rim. Algumas das enzimas que têm sido alvo de investigação são: alanina aminopeptidase (AAP), fosfatase alcalina (FA) N-acetil- β -glucosaminidase (NAG), lactato desidrogenase (LDH), α -glutathione S-transferase (α -GST), π -glutathione S-transferase (π -GST), e γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT). [28]

Os níveis aumentados de FA e de NAG na altura do diagnóstico e um pico elevado de NAG relacionam-se com um mau prognóstico, associando-se a um maior risco de morte ou de dependência de TSR, no entanto ambos falham na distinção entre NTA e APR. A NAG tem a melhor capacidade de predição de necessidade de TSR, mas ainda assim mostra-se inferior à cistatina C e à α 1-M neste parâmetro. [28]

Está descrito que, no momento da admissão na UCI, todas as enzimas urinárias se encontram elevadas (excepto a LDH) nos pacientes que desenvolvem IRA e precedem a elevação da creatinina em cerca de 36h. Assim sendo estas são mais precisas e mais precoces na detecção de IRA, quando comparadas com a elevação da creatinina plasmática e/ou com a *clearance* da creatinina.[28]

13. NHE3 – URINARY NA^+/H^+ EXCHANGER ISOFORM 3

O NHE3 é o transportador tubular de sódio mais abundante no rim, sendo responsável pela reabsorção de grandes quantidades de sódio previamente filtrado no glomérulo. Normalmente não é detectável na urina, contudo elevações anormais foram descritas em doentes críticos com IRA e, segundo alguns estudos, este parece elevar-se mais acentuadamente nos casos de NTA do que nos de APR.[28]

Há muitos outros novos biomarcadores que têm sido caracterizados na IRA, mas que no entanto não têm estudos efetuados no contexto da sépsis, nomeadamente *cysteine-rich protein 61* (Cyr61), perforina e granzima B, quimiocinas *CXCR3-binding*, endotelina urinária e SSAT urinária. Mais estudos são necessários para avaliar a sensibilidade e especificidade destes marcadores nesta situação em particular.[28]

A **Tabela 4** resume as principais associações entre os biomarcadores previamente descritos e as características clínicas e laboratoriais tradicionais, na IRA induzida por sépsis.

	Associada a ΔCr_p	Distingue IRAS de IRANS	Deteção subclínica ou preditor de IRA	Associado a necessidade de TSR	Associado a mortalidade
Proteínas de baixo peso molecular					
→ $\beta 2$ -M	Sim	Não	Sim	Não	NA
→ $\alpha 1$ -M	Sim	Não	Sim	Sim	NA
→ RBP	Sim	NA	NA	Sim	NA
→ ABP	Sim	NA	Sim	NA	NA
→ Cistatina C	Sim	Sim	NA	Sim	NA
→ HRTE-1	Sim	NA	NA	NA	NA
Enzimas tubulares					
→ α -GST	Sim	NA	Sim	Sim	NA
→ π -GST	Sim	NA	Sim	NA	NA
→ γ -GT	Sim	NA	Sim	Sim	NA
→ AAP	Sim	NA	NA	NA	NA
→ LDH	Sim	NA	Não	Não	NA
→ NAG	Sim	NA	Sim	Sim	Sim
→ FA	Sim	NA	Sim	Sim	Sim
Citocinas					
→ IL-18	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
KIM-1	Sim	Não	NA	NA	NA
NHE3	Sim	NA	NA	NA	NA
NGAL	Sim	Sim	Sim	NA	NA
L-FABP	Sim	NA	Sim	NA	NA
Netrin-1	Sim	NA	Sim	NA	NA

Tabela 4 | Resumo das associações entre alguns biomarcadores urinários e as características clínicas e laboratoriais tradicionais, na IRA induzida por sépsis. Modificada e adaptada de *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury* (Bagshaw *et al.*, 2007).

Abreviaturas: ΔCr_p – variação da creatinina plasmática; IRAS – insuficiência renal aguda séptica; IRANS – insuficiência renal aguda não séptica.

A implementação de métodos diagnósticos mais precisos e mais precoces pode beneficiar de sobremodo o doente, na medida em que permite o início de terapias de suporte e preventivas com efeito positivo no bloqueio da agressão e deterioração renal. O atraso no diagnóstico associa-se sempre a um prognóstico mais reservado.[28] Estudos randomizados, multicêntricos são urgentemente necessários para permitir a obtenção de resultados válidos quanto ao potencial de utilização de todas estas moléculas promissoras. [28]

Prevenção/Tratamento

As metas mais importantes na abordagem da IRA induzida por sépsis são a prevenção do seu aparecimento e a abordagem atempada e eficaz das suas complicações. O potencial preventivo pode ser limitado pelo facto de à altura do diagnóstico de sépsis poder haver já algum grau de lesão renal.[32] De facto, vários fármacos nefroprotectores têm sido propostos, infelizmente com resultados desencorajantes, pelo que de momento a prevenção efectiva não é totalmente possível.[22] Nos últimos anos a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à IRA induzida por sépsis sofreu sérios avanços, quebrando dogmas há muito estabelecidos e abrindo novos horizontes, o que poderá vir a contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens visando a prevenção. Deste modo, urge a realização de estudos randomizados e controlados que permitam validar determinadas técnicas preventivas e/ou terapêuticas promissoras.[20]

As técnicas disponíveis podem dividir-se em técnicas não farmacológicas, farmacológicas e técnicas de depuração sanguínea (**Figura 4**). [20]

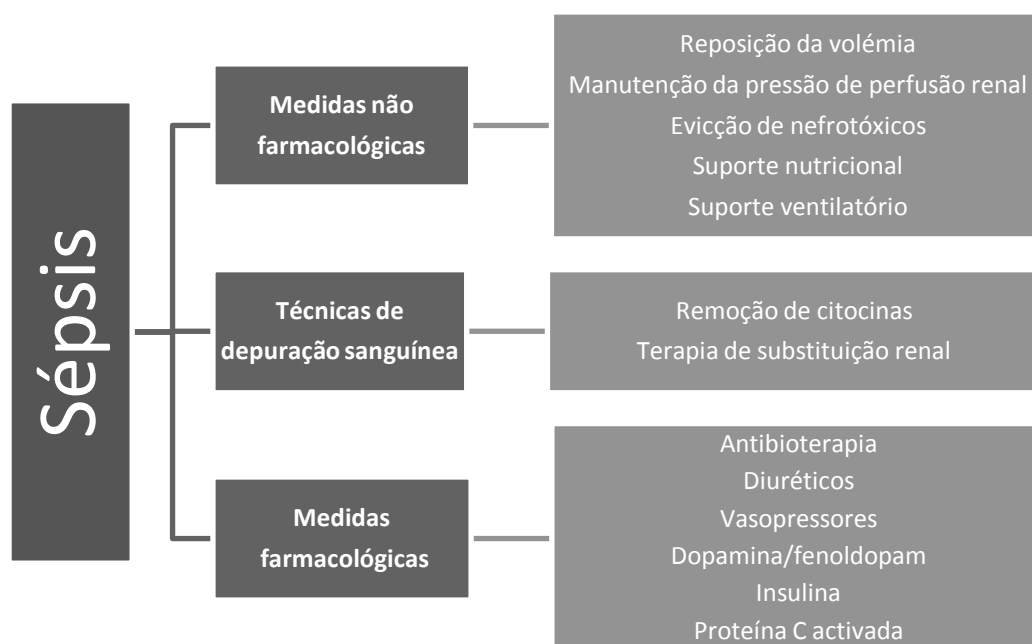


Figura 4 | Abordagens preventivas/terapêuticas na IRA induzida por sépsis.

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Neste capítulo as estratégias descritas visam sobretudo a prevenção, com particular realce para a hidratação e controlo da volémia, a manutenção da pressão de perfusão renal e o ajuste ou, se possível, a evicção dos agentes de contraste não ionizados e fármacos nefrotóxicos.[20] Também importante para a redução da incidência de IRA nos pacientes sépticos é o controlo dos factores de risco modificáveis que contribuem para o seu desenvolvimento. Um estudo recente determinou que há vários factores associados ao aumento da incidência de IRA nos doentes críticos, nomeadamente o atraso da antibioterapia, a infecção de origem abdominal, a função renal de base, o elevado índice de massa corporal, os IECAs e antagonistas dos receptores da angiotensina e a administração de sangue e derivados.[33] Apesar de alguns destes factores não poderem ser abordados é essencial que os que são passíveis de correcção o sejam, com especial realce para a importância da identificação da origem da infecção e seu controlo, através de técnicas farmacológicas e/ou cirúrgicas.[34]

- HIDRATAÇÃO E CONTROLO DA VOLÉMIA

Apesar de não existirem grandes estudos randomizados que o suportem, há muito que se reconhece o papel da hipovolémia no desenvolvimento de IRA. Deste modo, é boa prática a adequada manutenção do volume intravascular com a administração precoce de soro isotónico endovenoso (melhores resultados quando comparado com soluções hipotónicas).[20, 35] A administração precoce de fluidos é essencial na abordagem dos doentes com sépsis, devendo ser interrompida logo que estes deixem de responder a esta medida, sob pena de poder agravar o desenvolvimento de lesão orgânica. [8, 24, 35] Não há ainda consenso acerca da vantagem da utilização de colóides *versus* cristalóides na reposição intravascular, e estudos actuais defendem que os colóides de 3ª geração são tão seguros como os cristalóides, não provocando maior incidência de IRA ou necessidade de TSR, pelo que

consideram as duas abordagens equivalentes. No entanto, muito recentemente, Bayer *et al.* levaram a cabo um estudo comparativo, que revelou que a utilização de colóides, contrariamente à utilização isolada de cristalóides, se associava a uma maior incidência de IRA e necessidade de TSR, permitindo no entanto alcançar uma pressão arterial média superior e valores mais baixos no *SOFA score*. Os autores alertam assim para a necessidade de desenvolver estudos randomizados de larga escala na tentativa de esclarecer qual a melhor abordagem a este nível.[36]

- MANUTENÇÃO DA PRESSÃO DE PERFUSÃO RENAL

A importância da manutenção da pressão de perfusão renal é mais sustentada por consenso de especialistas na área do que por ensaios clínicos que a validem.[20] O objectivo da ressuscitação inicial é atingir valores de pressão arterial média iguais ou superiores a 65mmHg e de pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, bem como débitos urinários superiores a 0,5 mL/kg/h. [34] Para isto pode ser necessário recorrer à administração de vasopressores – tema desenvolvido mais adiante – sem no entanto deixar de pesquisar possíveis causas condicionantes da perfusão, das quais o aumento da pressão intra-abdominal é um bom exemplo.[8, 20] Um síndrome compartimental abdominal pode levar a um aumento da pressão venosa com conseqüente compromisso circulatório e desenvolvimento rápido de IRA, pelo que deve ser prontamente corrigido.[22]

- FÁRMACOS NEFROTÓXICOS

Como se compreende facilmente os pacientes com sépsis necessitam quase sempre de terapêutica farmacológica múltipla, podendo esta acarretar várias conseqüências a nível renal. Alguns estudos recentes apontam para uma elevada percentagem de casos de IRA severa (19-25%) em doentes críticos decorrente de nefrotoxicidade farmacológica, que pode surgir através de vários mecanismos fisiopatológicos (**Tabela 5**). Não só os agentes terapêuticos mas também os radiofármacos usados em potenciais exames de imagem podem ser lesivos para o

rim, devendo restringir-se o uso destes, optar por contrastes iso-osmolares (preterindo os hipo e hiperosmolares), e, sempre que possível administrar fluidos e *N*-acetilcisteína. Esta última, apesar da falta de estudos que comprovem o seu benefício na nefrotoxicidade induzida por radiofármacos, deve ser utilizada preventivamente, uma vez que apresenta baixo custo e um bom perfil de efeitos colaterais.[20] O reconhecimento e evicção da administração de substâncias nefrotóxicas revelam-se assim de extrema importância na prevenção da IRA, devendo constituir um dos pilares básicos na abordagem dos pacientes com sépsis.

Nefrotoxicidade directa	
Lesão tubular epitelial	<i>Necrose tubular aguda</i> (ex.: aminoglicosídeos) <i>Nefrose osmótica</i> (ex.: soluções hipertónicas, imunoglobulina ev)
Nefrite intersticial	<i>Nefrite intersticial alérgica aguda</i> (ex.: penicilinas) <i>Nefrite intersticial crónica</i> (ex.: inibidores da calcineurina) <i>Necrose papilar</i> (ex.: AINEs)
Doença glomerular	<i>Glomerulonefrite</i> (ex.: sais de ouro, penicilamina, IECAs) <i>Vasculite</i> (ex.: hidralazina)
Uropatia obstrutiva	<i>Nefropatia por cristais</i> (ex.: aciclovir, indinavir)
Nefrotoxicidade indirecta	
	<i>Diminuição do fluxo vascular renal</i> (ex.: IECAs, AINEs)

Tabela 5 | Mecanismos nefrotóxicos conducentes a IRA. Adaptado de *Non-dialytic management of sepsis-induced acute kidney injury* (Rajapakse *et al.*, 2009). Abreviaturas: AINEs - anti-inflamatórios não esteróides; IECAs - inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ev - endovenoso.

- SUPORTE NUTRICIONAL

Em virtude de a IRA induzida por sépsis conduzir a um estado hipercatabólico e consumptivo geral, torna-se essencial que estes doentes mantenham um suporte nutricional adequado. Este deve ser adaptado às necessidades do doente, tendo sempre em conta a possível sobrecarga de volume bem como as potenciais perdas proteicas num doente sob TSR.[32] Um doente sobre TSR intermitente sofre perdas proteicas de cerca de 6-8g/dia ao passo que num doente sobre TSR contínua estas são de 10-15g/dia. Desta forma, a

suplementação proteica adequada deve ser fornecida, não esquecendo os seus potenciais efeitos adversos se em excesso, nomeadamente o acúmulo de metabolitos em pacientes com compromisso da função renal. Para além disso é necessário ter em conta os fluidos associados ao aporte nutricional na nutrição parentérica, que podem condicionar sobrecarga hídrica, bem como a predisposição a desequilíbrios metabólicos e electrolíticos (hiperglicemia, hiperlipidemia, hiper ou hiponatremia). Apesar de não haver grandes evidências acerca da suplementação proteica ideal, vários autores, num consenso internacional, recomendam o aporte proteico de 1,1-2,5g/kg/dia a pacientes sob TSR contínua, de 1,1-1,2 g/kg/dia a pacientes sob TSR intermitente e de 0,6-1g/kg/dia a pacientes não sujeitos a TSR. Não há estudos específicos sobre as fórmulas nutricionais mais adequadas para estes pacientes, mas seria de sobremodo importante esta determinação, para optimização do suporte nutricional. [37]

- VENTILAÇÃO MECÂNICA

Estudos recentes sugerem que a ventilação com altos volumes correntes provoca uma maior taxa apoptótica e consequente disfunção renal.[7] Este fenómeno pode estar relacionado com o aumento do ligando *Fas*, uma vez que estudos *in vitro* mostraram que o bloqueio do mesmo atenua a apoptose das células renais.[18] Assim sendo a utilização de baixos volumes correntes quando é necessário o suporte ventilatório pode apresentar um papel protector para o rim no contexto da sépsis.[22]

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Vários fármacos têm sido estudados como potenciais adjuvantes na abordagem da IRA induzida por sépsis mas muitos sem eficácia comprovada, apesar do seu potencial a nível fisiopatológico. [20]

- ANTIBIOTERAPIA

A antibioterapia empírica deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência na primeira hora após o reconhecimento do quadro séptico e depois da colheita de sangue para hemocultura, se possível.[34] O atraso na administração de antibioterapia relaciona-se não só com a diminuição da sobrevivência dos pacientes mas também com a progressão para disfunção orgânica secundária, nomeadamente renal. Desta forma regista-se um aumento da incidência de IRA em doentes cujo tratamento antibiótico não foi prontamente administrado.[12] Os fármacos administrados devem ser de largo espectro de acção, cobrindo agentes bacterianos e fúngicos, e devem ter boa capacidade de penetração no foco de origem da presumível infecção. A prescrição deverá ser revista e ajustada diariamente, de modo a otimizar a eficácia, a prevenir resistências, a minorar os efeitos tóxicos e a diminuir os custos monetários que lhe estão associados.[34]

- DIURÉTICOS

Os diuréticos, sobretudo os diuréticos da ansa, são fármacos amplamente usados nas UCI nos doentes críticos com IRA. A sua utilização fundamenta-se no conceito de que, na sequência da inibição da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, haverá diminuição da energia despendida no ramo ascendente espesso da ansa de Henle e, conseqüentemente, das necessidades tubulares de oxigénio. De facto, vários estudos *in vitro* demonstraram que altas concentrações de furosemida levam a uma redução na expressão do $\text{TNF-}\alpha$, da IL-6, e da IL-8. Assim sendo, e tendo em consideração que a mortalidade é maior na IRA oligúrica que na IRA não oligúrica, muitos médicos optam pela utilização de altas doses de diuréticos da ansa na tentativa de converter IRA oligúrica em IRA não oligúrica.[20] A sua utilização poderá também ser benéfica no controlo da sobrecarga de fluidos, através do aumento do débito urinário, bem como na homeostasia ácido-base e electrolítica[32]. No entanto estudos recentes afirmam que estes não acarretam qualquer benefício na sobrevida ou na capacidade de recuperação renal,

sendo que alguns apontam até para um possível aumento do risco de morte e de não recuperação aquando da utilização de diuréticos da ansa.[20] Há ainda muita controvérsia, pelo que estudos de larga escala, randomizados deverão ser levados a cabo na tentativa de esclarecer o seu papel na IRA induzida por sépsis.[32]

O manitol apresentou resultados promissores em modelos animais, revelando efeitos significativos a nível do aumento do fluxo vascular renal bem como da *clearance* de radicais livres durante a reperfusão, contudo não se encontra indicado na abordagem da IRA induzida por sépsis, podendo inclusivé associar-se a um maior risco de lesão renal, quando comparado à perfusão com soro salino isotónico isoladamente.[20]

- VASOPRESSORES

Os agentes vasoactivos são então dos poucos fármacos seguros e eficazes nesta condição médica, sobretudo na presença de um quadro de choque séptico, no qual os seus benefícios estão bem documentados. Estes fármacos contribuem para a restituição da pressão arterial média, uma vez que a sépsis se associa frequentemente a vasodilatação sistémica com hipotensão[20] e a fluidoterapia se mostra frequentemente insuficiente para a colmatar[32]. Apesar de previamente se pensar que estes fármacos poderiam ter efeitos deletérios, através de uma potencial vasoconstrição renal com agravamento da IRA, tal não se verifica, registando-se até um aumento significativo na perfusão renal aquando da sua administração. [20] A norepinefrina é o fármaco de escolha nesta categoria, no entanto a vasopressina em baixa dose pode ser adicionada à primeira permitindo a redução da dose de noradrenalina, não tendo no entanto outros benefícios adicionais.[8, 20] Estudos recentes evidenciam que esta convicção pode não ser tão linear e que a vasopressina pode ter efeitos benéficos superiores à noradrenalina, [24] nomeadamente no choque séptico, no qual o doente pode responder mal às catecolaminas, podendo nesse caso beneficiar muito com a administração de vasopressina ou análogos. [8] Mais estudos são necessários para esclarecer esta situação.

- DOPAMINA/FENOLDOPAM

A dopamina em baixas doses não apresenta qualquer benefício comprovado na prevenção ou tratamento da IRA, contudo continua a ser amplamente utilizada nos doentes críticos, possivelmente pelo seu efeito diurético precoce e segurança aparente. [20] O fenoldopam, um fármaco recente, análogo da dopamina, tem efeitos vasodilatadores esplâncnicos bem como propriedades imunológicas, registando um efeito profilático benéfico no desenvolvimento de IRA em alguns estudos, contudo carece de mais investigação. [8, 32]

- INSULINA

Fisiopatologicamente a insulina parece desempenhar um importante papel anti-inflamatório na sépsis, bem como um marcado efeito anti-apoptótico, benéfico na prevenção da lesão tubular mediada por *stress* oxidativo, que por sua vez é induzido na presença de hiperglicémia.[20]

Deste modo a insulina tem sido testada como uma terapêutica promissora, contudo há ainda um grande debate em seu redor. Vários estudos defendem que a normoglicémia no paciente séptico reduz bastante a incidência de IRA e a necessidade de terapia de substituição renal, ao passo que outros afirmam não haver benefício significativo nessa abordagem, nomeadamente o *NICE-SUGAR*, um grande estudo multicêntrico randomizado e controlado muito actual. [8]

- PROTEÍNA C ACTIVADA

Imensas moléculas têm sido estudadas, com supostos benefícios nesta condição, no entanto os ensaios clínicos não têm sido animadores. De facto, apenas a proteína C activada (PCA) recombinante humana mostrou efeitos positivos na sobrevivência dos pacientes com sépsis. [27] A PCA é uma proteína endógena que promove a fibrinólise e inibe a trombose e a inflamação, sendo que durante a sépsis, a redução dos seus níveis está associada a um risco de morte aumentado. A PCA recombinante humana modula os padrões de expressão génica,

actuando a nível das vias pró e anti-apoptóticas e do ciclo celular, podendo assim desempenhar um papel benéfico na inflamação sistémica e sépsis. [22] Esta molécula foi já aprovada para o tratamento da sépsis, estando indicada no tratamento de doentes com risco de morte elevado, segundo as *guidelines* da *Surviving Sepsis Campaign*. [34]

MOLÉCULAS EM INVESTIGAÇÃO

- INIBIDORES DAS CASPASES

Actuam em alvos envolvidos na cascata apoptótica, prevenindo deste modo a apoptose das células tubulares renais e modulando a resposta inflamatória, com consequente melhoria da função renal. Ambos os efeitos são importantes, uma vez que as células apoptóticas podem provocar inflamação focal, com lesão não inflamatória subsequente. [23, 24] Estes fármacos mostraram um aumento da sobrevivência de 40-45% em estudos animais, contudo, em altas doses, têm a capacidade de exacerbar a toxicidade do TNF, aumentando o *stress* oxidativo e a lesão mitocondrial que, por sua vez, podem desencadear choque hemodinâmico, falência renal e morte. [13]

- CLOROQUINA

Yasuda *et al.* documentaram recentemente o efeito protector da cloroquina num modelo experimental, devido ao seu potencial de inibição do receptor *Toll-like 9*, um dos principais moduladores da cascata inflamatória, que reside primariamente no baço. [38] Os resultados do estudo apontam para uma melhoria na gravidade da lesão renal e na sobrevivência dos doentes, bem como para um efeito de *clearance* bacteriana importante. Contudo, não exerce qualquer efeito em esplenectomizados. [38]

- METIL-2 ACETAMIDOACRILATO

O Metil-2 acetamidoacrilato, análogo do etil piruvato, é uma molécula com propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes potentes, apresentando resultados

promissores em estudos experimentais. Pode diminuir a disfunção renal através da diminuição dos níveis de citocinas, pró e anti-inflamatórias, circulantes e da quelação dos radicais livres.[21] É mais potente e mais estável que o etil piruvato (também com resultados experimentais positivos), no entanto o seu efeito só é benéfico se administrado muito precocemente (nas primeiras 12h). A sua eficácia poderá ser aumentada se utilizado em associação com a cloroquina. [39]

- TRANSFERÊNCIA DO GENE DO β 2-ADRENORECEPTOR

A sobre-expressão do β 2-adrenoreceptor, conseguida através da transferência do seu gene, consegue aparentemente modular a disfunção renal e a inflamação, através da intervenção em múltiplas vias de sinalização celulares, bem como da modulação do NO e da angiotensina II. [40]

- PDTC – INIBIDOR DO NF- κ B

Höcherl *et al.* descreveram esta molécula como um potencial alvo terapêutico, uma vez que demonstrou atenuar a formação de citocinas pró-inflamatórias, prevenir o desenvolvimento de hipotensão (pela atenuação da diminuição na expressão da aquaporina 2) e aumentar a sobrevivência na IRA induzida por sépsis. [41]

- GLUTAMINA

A glutamina apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, parecendo diminuir a gravidade da lesão renal e aumentar a sobrevivência dos doentes com IRA induzida por sépsis. É apenas necessária uma dose única, logo que se verifique a presença do quadro séptico, promovendo esta uma diminuição dos mediadores inflamatórios, bem como da oxidação do NO e consequente *stress* oxidativo.[42]

- **PGC-1A**

O PGC-1A é um factor importante na biogénese de mitocôndrias íntegras, podendo vir a desempenhar um papel importante na prevenção ou melhoria da função tubular renal, quer através da compensação da disfunção mitocondrial subjacente à IRA induzida por sépsis, quer pelos seus potenciais efeitos indutores das defesas antioxidantes endógenas. [26]

- **FOSFATASE ALCALINA**

A fosfatase alcalina é uma molécula de defesa endógena abundante no tecido renal que pode ser inactivada pelas ROS e pelo peroxinitrito. Heemskerk *et al.* descrevem no seu estudo uma melhoria da função renal na sépsis severa e choque séptico aquando da administração da infusão desta enzima, por um mecanismo que referem ser dependente da destoxificação do LPS e consequente diminuição do NO produzido no rim. [43] No entanto, tendo em conta estudos recentes que revelam não haver benefício na administração de inibidores da produção do óxido nítrico [19] o mecanismo por detrás dos efeitos benéficos da fosfatase alcalina pode não estar ainda bem esclarecido.

- **CÉLULAS ESTAMINAIS MESENQUIMATOSAS (MSCs)**

Graças aos seus efeitos imunossupressores e renoprotectores, as MSCs apresentaram efeito benéfico em vários modelos animais, através do estímulo à proliferação, maturação e diferenciação das células tubulares renais. Recentemente as MSCs mostraram resultados positivos em ratos com IRA induzida por sépsis.[27]

- **HEME OXIGENASE-1 (HO-1) E PRODUTOS DO CATABOLISMO DO HEME (NO, BILIVERDINA E BILIRRUBINA)**

Estas moléculas apresentam importantes propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-apoptóticas. Devido a estes efeitos estão a ser levados a cabo estudos para avaliar a sua utilidade na IRA induzida por sépsis. [27]

- SINVASTATINA

Os inibidores da HMG-coenzima A reductase têm alguns efeitos pleiotrópicos independentes da regulação do metabolismo dos lípidos, dos quais se destaca a diminuição dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias. Os seus benefícios na sépsis (e na IRA induzida por sépsis) têm sido demonstrados, com diminuição da mortalidade e, se administrados previamente à lesão, com atenuação da IRA. O mecanismo pelo qual actuam não está ainda totalmente esclarecido, mas parece relacionar-se com efeitos a nível da regulação da permeabilidade vascular, diminuindo-a, o que resulta na melhoria da microcirculação intra-renal.[21]

- **AP214** - ANÁLOGO DA HORMONA ESTIMULANTE DOS MELANÓCITOS (α MSH)

A α MSH tem um efeito anti-inflamatório semelhante aos corticosteróides, e o seu análogo mostrou ter um efeito renoprotector se administrado até 6 horas após do início da lesão, diminuindo o desenvolvimento de IRA na sépsis.[21]

- ANTICORPO ANTI-CD147

Este anticorpo bloqueia o CD147, um receptor da ciclofilina. A ciclofilina é uma proteína libertada pelo fígado em resposta à inflamação, razão pela qual os seus níveis se encontram elevados na sépsis. Esta proteína tem acção pró-inflamatória, nomeadamente a nível da quimiotaxia e da activação das células endoteliais, tendo o seu bloqueio conduzido à diminuição nas concentrações de citocinas plasmáticas, diminuindo assim a lesão renal aguda.[21]

- GRELINA

A grelina é um peptídeo produzido no estômago que apresenta propriedades anti-inflamatórias marcadas, decorrentes da estimulação da secreção de hormona do crescimento. A sua administração exógena mostrou ter um efeito protector no rim, através da diminuição das citocinas circulantes.[21, 27]

- RESVERATROL

O resveratrol é um polifenol com propriedades vasodilatadoras e antioxidantes, pelo que pode ter a capacidade de exercer uma acção benéfica sobre a função renal, quer através da melhoria da perfusão, quer através da quelação de radicais livres. Num estudo recente esta molécula apresentou resultados promissores na diminuição da mortalidade associada à IRA na sépsis, quando administrado algumas horas após o início do quadro clínico. Mais estudos são necessários para esclarecer não só a qual a sua eficácia no Homem mas também o seu verdadeiro mecanismo de acção.[44]

Pelos seus potenciais efeitos regenerativos e pró-proliferativos, algumas moléculas têm sido estudadas tendo em vista a recuperação renal após a lesão aguda, com resultados ainda muito pouco consistentes. Destes destacam-se os factores de crescimento (FC) – FC insulina-like (IGF), FC dos hepatócitos, FC vascular endotelial (VEGF) –, a eritropoietina (EPO), a BMP-7 (bone morphogenic protein-7) e a NGAL. [8]

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

A circulação extra-corporal de sangue permite a purificação deste, tendo como principais objectivos a remoção de solutos (toxinas urémicas, citocinas) e fluidos excedentários bem como a optimização da fluidoterapia, do aporte de fármacos, sangue e derivados e do suporte nutricional.[32] No caso particular da sépsis, este método pode ser útil não só como terapia de substituição renal mas também como adjuvante do tratamento da sépsis em si, uma vez que pode facilitar a remoção de mediadores inflamatórios. [45] É a terapêutica *life-saving* sobretudo quando as estratégias anteriores falharam. [32]

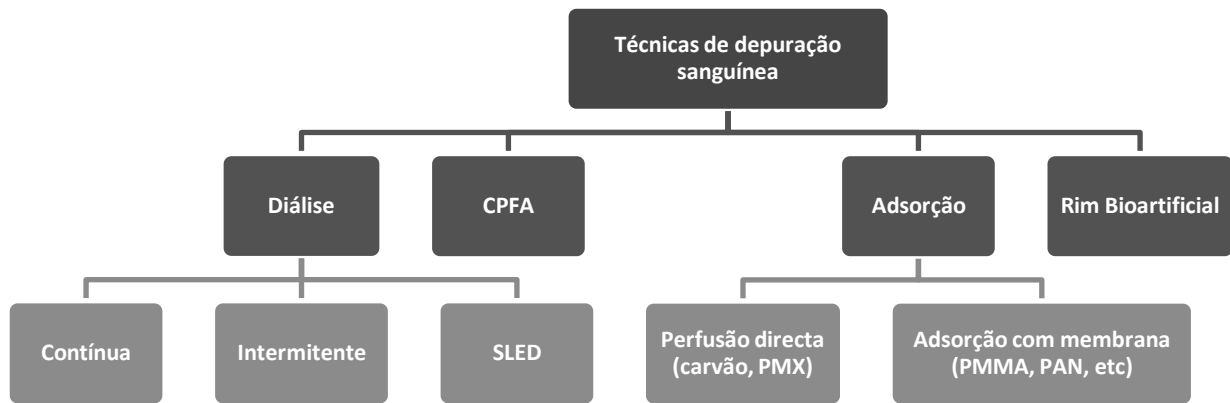


Figura 5 | Técnicas de depuração sanguínea. Abreviaturas: PMX – polimixina.

- INDICAÇÕES

A TSR no caso particular da IRA induzida por sépsis, está indicada nas mesmas circunstâncias que em outros tipos de IRA, nomeadamente: azotémia grave, hipervolemia refractária, acidose metabólica grave, encefalopatia urémica, desequilíbrios hidroelectrolíticos graves e edema pulmonar resistente aos diuréticos. No entanto, nos pacientes sépticos, a presença de oligúria persistente ou de acidose metabólica grave podem constituir indicação suficiente para iniciar TSR, uma vez que nestes pacientes é frequente a ausência de sinais de azotémia.[8, 45] Alguns autores defendem o início precoce da TSR contínua (TSRC), para efeitos de imunomodulação,[8] no entanto as indicações concretas são ainda controversas. [1] Apesar dos potenciais efeitos benéficos da TSR na sépsis, mesmo na ausência de IRA, actualmente não está indicada a sua utilização nestas condições.[32]

Há dois mecanismos básicos de TSR: métodos de difusão e métodos de convecção. A diálise baseia-se sobretudo na difusão, ao passo que a hemofiltração utiliza a convecção, no entanto estas duas modalidades não são mutuamente exclusivas, podendo ser combinadas – Hemodiafiltração. [46] Há muita discórdia e debate quanto à escolha do método de depuração (contínuo ou intermitente), à escolha da técnica (difusão ou convecção) e à eventual combinação de técnicas. Deste modo, apesar do aparecimento de inúmeras técnicas promissoras no tratamento da IRA induzida por sépsis, a falta de ensaios randomizados e

controlados de larga escala e os resultados antagónicos de estudos mais restritos limitam a sua aplicação na prática clínica diária.[23]

- *TIMING*

Vários estudos recomendam o início precoce da TSR contudo ensaios randomizados de larga escala são ainda necessários para a obtenção de dados mais fidedignos, uma vez que, adicionalmente, há estudos que suportam o contrário e outros até que remetem para os efeitos potencialmente lesivos do início demasiado precoce da TSR. Enquanto se aguarda um consenso acerca do tema, admite-se o início da TSR no estadio *Injury* da classificação RIFLE ou no estadio 2 da classificação AKIN, no que concerne a pacientes sépticos, sobretudo se na presença de choque. Uma outra indicação para início da TSR consiste na sobrecarga de volume, uma vez que esta abordagem se mostrou eficaz em doentes sem IRA mas com hipervolemia refractária a diuréticos.[23] Estudos defendem que o atraso no início da terapêutica é um dos factores responsáveis pela alta taxa de dependência de diálise.[24] Desta forma o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas, nomeadamente a nível de biomarcadores precoces, poderá trazer maior esclarecimento quanto a esta problemática, que permanece bastante controversa.[1, 46] Na ausência de evidência clara, parece sensato o início mais precoce, ao invés de um início mais tardio. [46]

- MODALIDADE

Qual a modalidade de TSR a utilizar é outro debate que permanece em aberto, com fortes argumentos a favor e contra cada uma das opções. [8]

A TSRC é a modalidade preferida em doentes muito instáveis pois permite um melhor controlo da volémia, da temperatura e dos equilíbrios ácido-base e hidroelectrolítico, bem como uma nutrição adequada, suporte e protecção de órgãos vitais e desintoxicação sanguínea.[8] Por estas razões a maioria dos intensivistas defende a primazia na utilização de técnicas contínuas nas UCI, sobretudo em doentes instáveis (**Tabela 6**). A terapia contínua

utiliza-se frequentemente em casos de instabilidade hemodinâmica, síndrome hepatorenal, aumento da pressão intracraniana e hipervolemia. [23] As desvantagens associadas a esta modalidade relacionam-se com a necessidade de anti-coagulação prolongada, com as complicações associadas ao acesso venoso e com os custos que lhe estão associados (2,5 vezes superiores aos da diálise intermitente).[46] A utilização de uma ou outra técnica difere muito de centro para centro e observa-se uma grande discrepância relativamente às UCI europeias e australianas, onde predomina a utilização das técnicas contínuas, face à realidade norte americana, onde as técnicas intermitentes são preferidas. [47]

Vantagens da TSRC sobre a TSRI no doente crítico

- Permite o aporte nutricional adequado, sem compromisso do balanço hídrico
- Diminui a necessidade de vasopressores durante a remoção de fluidos
- Aumenta a estabilidade hemodinâmica
- Permite um controlo contínuo da volémia e da temperatura

Tabela 6 | Vantagens da TSRC sobre a TSRI no doente crítico; modificada e adaptada de *Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure* (Rajapakse *et al.*, 2009).

Alguns estudos defendem que esta técnica é superior às técnicas intermitente e híbrida na remoção de fluidos em casos de hipervolemia grave e a maioria dos entendidos recomenda a terapia contínua nos pacientes com IRA dependentes de vasopressores. Estudos recentes relatam uma menor taxa de evolução para diálise crónica nos pacientes sob terapia contínua comparativamente aos submetidos a terapia intermitente. Outros estudos referem que ambas as técnicas são comparáveis, quer a nível da mortalidade quer a nível da recuperação renal, sobretudo se houver estabilidade hemodinâmica. [23, 46] Assim sendo não há evidência suficiente para fazer uma recomendação efectiva de uma ou outra modalidade. [46] As TSRC são as mais amplamente utilizadas nas UCI europeias (**Tabela 7**). [48] A hemofiltração pode ser feita de duas formas: hemofiltração arterio-venosa contínua (em desuso) ou hemofiltração veno-venosa contínua (CVVH). A primeira acarreta mais riscos, nomeadamente de

hemorragia extensa, pelo que a segunda é normalmente preferida. Esta última pode ser combinada com a diálise – hemodiafiltração veno-venosa contínua (CVVHDF) - se as taxas de depuração adequadas não forem atingidas com o primeiro método isoladamente. [46]

Técnicas de TSRC	
SCUF <i>(Slow Continuous Ultrafiltration)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas remove fluidos – ultrafiltração • Sem interesse no contexto abordado
CVVH <i>(Continuous Venous-Venous Hemofiltration)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Remove grandes quantidades de fluidos, para promover a <i>clearance</i> de substâncias. • Método de convecção. • Necessita de solução de reposição de fluidos. • Eficaz na remoção de moléculas de tamanho médio (ex.: citocinas inflamatórias)
CVVHD <i>(Continuous Venous-Venous Hemodialysis)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Remove substâncias através de diferenças de concentração (solução dialítica <i>versus</i> sangue). • Método de difusão. • Eficaz na remoção de moléculas pequenas (que passem através dos poros da membrana)
CVVHDF <i>(Continuous Venous-Venous Hemodiafiltration)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Preferido nas UCI • Técnica híbrida – convecção e difusão • Necessita de solução dialítica e solução de reposição • Eficaz na remoção de moléculas pequenas e médias.

Tabela 7 | Características das várias técnicas de TSRC; Fonte: *Renal replacement therapy in intensive care unit* (Dube et al. 2009).

Os pacientes com instabilidade hemodinâmica não toleram terapia de substituição renal intermitente (TSRI) mas a *sustained low efficiency dialysis* (SLED) poderá constituir uma alternativa viável às TSRC[29], apresentando muito boa tolerabilidade hemodinâmica e excelente *clearance* de moléculas de baixo peso molecular. [45] A SLED é uma técnica híbrida ainda em estudo que promove melhor modulação imunitária que a TSRI,[8] contudo o

nível de evidência acerca das suas potencialidades é ainda muito baixo (poucos ensaios randomizados e controlados).[23]

A diálise peritoneal, por seu lado, está contra-indicada em doentes com infecção activa.[29]

No caso de existir evidência de acidose metabólica pode ser necessário adicionar uma solução tampão ao dialisado, nomeadamente o bicarbonato, o lactato ou o acetato. No entanto o bicarbonato é preferido na TSR em doentes críticos, uma vez que, num contexto de falência multiorgânica, o lactato e o acetato podem não ser convenientemente convertidos a bicarbonato. [46]

A escolha do método a utilizar deve basear-se no estado clínico do paciente e ter em conta variáveis, tais como o estado hemodinâmico, a presença ou não de distúrbios hidroelectroíticos e ácido-base e o risco hemorrágico.[32]

- DIFUSÃO *VERSUS* CONVECÇÃO

A difusão permite a eliminação de moléculas pequenas ao passo que a convecção é mais eficaz na eliminação de moléculas de médias-grandes dimensões. No entanto, através da utilização de membranas de elevado *cut-off* é possível remover moléculas grandes através da diálise (difusão), logo essa diferença esbate-se. A utilização de citrato e de membranas de grande superfície contribui também para a redução das diferenças entre as duas técnicas. Assim sendo até à data não há qualquer evidência da superioridade de uma técnica relativamente à outra,[23] contudo, segundo Rajapakse *et al.* os métodos de convecção são preferidos à diálise convencional nos doentes críticos, sendo a hemofiltração das modalidades mais comumente utilizadas.[46] A técnica CVVHDF (atrás referida), combina a difusão com a convecção, permitindo a depuração simultânea de moléculas de peso molecular baixo e médio/alto, sendo um dos métodos mais populares nas UCI. [47]

O método escolhido deve basear-se na situação clínica do doente, na experiência dos profissionais de saúde com as técnicas disponíveis e na capacidade logística da UCI. [49]

- DOSE

A “dose” de TSR mais indicada permanece ainda em estudo, uma vez que os dados existentes são ainda controversos. Alguns estudos defendem que o tratamento através de CVVHDF com altas doses (35 e 45mL/kg/h) melhora a sobrevida, comparativamente ao tratamento com doses mais baixas (20mL/kg/h), no entanto outros estudos referem não haver diferenças significativas na sobrevida entre os dois grupos.[8] Dois grandes ensaios clínicos randomizados recentes associam a TSRC com doses a um melhor prognóstico associado, contudo outro grande ensaio multicêntrico não evidenciou benefícios da dose de 40mL/kg/h comparativamente à dose de 25mL/kg/h,[23] sendo que a primeira acarreta custos adicionais.[1] Outro estudo também recente comparou terapia convencional (20ml/kg/h ou hemodiálise intermitente 3 vezes por semana) com terapia intensiva (35ml/kg/dia ou hemodiálise intermitente diária) reportando igualmente resultados semelhantes em ambas.[32] Até à data poucos estudos foram conduzidos no sentido de avaliar a intensidade de TSR ideal no caso particular do doente séptico pelo que, à luz do conhecimento actual, se recomenda uma dose *standard* de 35mL/kg/h[23], tendo em conta que a dose prescrita é frequentemente superior à dose normalmente alcançada, se consideramos as quebras inevitáveis na terapêutica contínua.[32] Muitos peritos consideram errada a determinação de uma dose fixa defendendo como melhor prática a adaptação da dose individualmente. [24] Desta forma não é possível o estabelecimento de recomendações claras quanto à dose adequada na IRA induzida por sépsis. [46]

As taxas de ultrafiltração convencional são provavelmente inadequadas na remoção de citocinas do plasma, pelo que a hemofiltração de alto volume (>35mL/kg/h e normalmente de 70-120mL/kg/h [22]) tem sido utilizada no contexto de sépsis, com aparente melhoria na

hemodinâmica e diminuição na necessidade de vasopressores [46] contudo os resultados são ainda muito controversos.[32]

- ANTICOAGULAÇÃO

A anticoagulação é uma necessidade em qualquer das modalidades escolhidas e nos doentes sépticos esta pode ser difícil de manusear, devido há coagulopatia frequentemente associada.[46] Apesar de o anticoagulante mais utilizado ser ainda a heparina não fraccionada, a utilização de citrato parece promissora na diminuição da mortalidade de IRA induzida por sepsis, pois há dados que defendem que este diminui o risco de hemorragia, quando comparado com a heparina. A heparina fraccionada não está indicada devido à dificuldade em reverter o seu efeito. [23, 46] A suplementação com anti-trombina é frequentemente negligenciada no tratamento com TSR mas reveste-se de particular importância nos doentes críticos, sobretudo sépticos.[23]

Questões relativas à utilização de TSR nas UCI	
Dose de TSRC	Evidência a favor da utilização da dose convencional (35mL/kg/h)
TSRC versus TSRI	Consenso a favor da TSRC em pacientes hemodinamicamente instáveis, mas sem evidência formal
Timing da TSRC	Questão por resolver, que requer mais investigação
Modalidade de TSRC	Questão por resolver, que requer mais investigação
Anticoagulação	Questão por resolver, que requer mais investigação

Tabela 8 | Questões relativas à utilização de TSR nas UCI; modificado e adaptado de *Continuous renal replacement therapy: recent advances* (Prowle et al., 2010).

REMOÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

As técnicas de depuração sanguínea no tratamento da sépsis visam atenuar os efeitos das citocinas pró e anti-inflamatórias, promover uma *clearance* adequada do agente patogénico envolvido e influenciar as células e mediadores sanguíneos envolvidos na inflamação sistémica. [50] Decorrente da utilização das TSR no tratamento da IRA na sépsis

observou-se que estas poderiam ter a capacidade de remover mediadores sanguíneos envolvidos na patogénese quer da sépsis quer da disfunção orgânica que lhe está subjacente, pelo que muitos estudos se têm actualmente debruçado sobre as potencialidades da TSR no tratamento da sépsis, mesmo na ausência de IRA estabelecida. Na remoção de mediadores podem ser utilizados métodos de convecção, de difusão ou de absorção.[50]

É de realçar que, mesmo que a remoção de citocinas do plasma seja eficaz, não há qualquer evidência acerca dos efeitos que essa redução possa ter a nível dos processos intersticiais e tecidulares. Estes processos, apesar de permitir uma elevada taxa de remoção de mediadores inflamatórios, carecem de actuação para além do compartimento intravascular.[23]

- ADSORÇÃO

Na purificação sanguínea podem ser utilizadas substâncias adsorventes (hemadsorção), como resinas ou carvão vegetal activado, que possuem a capacidade de remoção de solutos através de forças hidrofóbicas, electrostáticas, pontes de hidrogénio e forças *van der Waals*. [32] A adsorção pode ser feita através de hemoperfusão directa (carvão, resinas, polimixina B) ou de membranas utilizadas na CVVHDF (PMMA, PAN). [1] É possível aumentar a selectividade dos adsorventes, permitindo assim separar as moléculas de acordo com o seu tamanho e polaridade e aumentar a remoção de moléculas alvo que não são passíveis de ser captadas nas membranas de diálise de alto fluxo. Até muito recentemente a falta de biocompatibilidade constituía um dos maiores problemas, que têm vindo a ser ultrapassado com o desenvolvimento de novas resinas mais compatíveis.[32] Estudos confirmam os efeitos benéficos da hemadsorção com polimixina-B, um antibiótico com alta afinidade para a endotoxina, na interrupção da cascata biológica associada ao processo séptico.[51] Esta melhora a pressão arterial média, diminui a necessidade de vasopressores, melhora a oxigenação e o *SOFA score* e diminui a mortalidade no contexto de sépsis,[8, 51]

bem como a necessidade de TSRC.[1] Adicionalmente foi descrita uma diminuição da actividade pró-apoptótica do plasma após a utilização da terapia extracorporeal com polimixina-B, [23, 24] parecendo esta efectiva na redução da disfunção tubular proximal, como consequência da redução dos níveis plasmáticos de endotoxina.[1] Segundo alguns autores observa-se uma diminuição dos *scores* das escalas RIFLE e SOFA, da proteinúria e das enzimas tubulares urinárias após tratamento com polimixina.

Um estudo recente (2010) *ex vivo* com a resina *Amberchrom CG161M*, mostrou-se bastante promissor, registando uma diminuição na taxa de apoptose das células renais, com consequente limitação da extensão da lesão daí resultante. [52] Mais estudos, nomeadamente estudos *in vivo*, são necessários para confirmar a utilidade desta nova resina.[32]

Matsuda *et al.* descreveram resultados positivos a nível da remoção de citocinas aquando da utilização de uma membrana de polimetil metacrilato (PMMA) na técnica de CVVHDF ao invés da convencional membrana de poliacrilonitrilo (PAN). Neste estudo os autores evidenciam ainda a superioridade da CVVHDF com PMMA relativamente à CVVH de alto volume na remoção de mediadores inflamatórios, no que diz respeito à segurança e aos custos associados. [53]

Uma nova geração de membranas com propriedades de adsorção de toxinas ou imunomodulação têm demonstrado resultados experimentais promissores, mas carecem de mais validação.[23]

- FILTRAÇÃO PLASMÁTICA ACOPLADA À HEMADSORÇÃO (CPFA)

Esta técnica híbrida pressupõe a remoção de mediadores inflamatórios através da utilização de uma membrana de filtração de plasma acoplada a um dispositivo de hemadsorção,[32] combinando as vantagens dos vários métodos de purificação sanguínea. [50] Esta modalidade tem mostrado alguma vantagem relativamente à TSRC convencional na remoção não selectiva de mediadores e na estabilização hemodinâmica mas são necessários

mais estudos para se chegar a uma conclusão válida.[8, 51] Este dispositivo foi recentemente colocado no mercado e compreende um circuito que integra um filtro plasmático, um cartucho de adsorção e uma membrana de hemofiltração veno-venosa contínua.[32]

- DISPOSITIVO DE ASSISTÊNCIA RENAL BIO-ARTIFICIAL (RAD)

Técnica promissora que se encontra ainda em fase de estudo tendo revelado resultados muito animadores nos estudos com modelos animais. Baseia-se na obtenção de um cartucho contendo fibras ocas no seu interior, na superfície das quais são cultivadas cerca de $0,5$ a 1×10^8 células tubulares renais não autólogas. Este é colocado em série com o filtro do aparelho de circulação extra-corporal e aquando da passagem do ultrafiltrado ocorrem não só processos de reabsorção e eliminação de moléculas mas também funções metabólicas, imunoreguladoras e endócrinas normalmente inerentes à função renal normal. Nos estudos de fase 2 que incluíram 58 pacientes observou-se um risco de morte 50% mais baixo no grupo RAD, comparativamente com o grupo que se encontrava a fazer TSRC. A probabilidade de recuperação da função renal parece também aumentar aquando da utilização desta técnica. [8, 22]

Prognóstico

IRA induzida por sépsis tem taxa de mortalidade de aproximadamente 70%, [20] enquanto a mortalidade da IRA no geral é cerca de 45%. [1] No entanto, dos sobreviventes apenas 20% não recupera a função renal antes da alta. [22]

Alguns preditores da mortalidade intra-hospitalar são nos doentes com IRA induzida por sépsis são: tensão arterial diastólica baixa pré-TSR, baixos graus da escala de coma de Glasgow pré-TSR e níveis elevados de lactato pré-TSR. O *SOFA score* tem sido descrito em vários estudos como um importante factor prognóstico. [16]

Para além dos efeitos negativos na sobrevivência a curto prazo, Lopes *et al* descreveram o impacto na mortalidade a longo-prazo (2 anos), concluindo que os doentes com IRA induzida por sépsis têm um risco de morte 3,2 vezes superior aos doentes com sépsis sem IRA. [54] A IRA *per se* também conduz à diminuição da reserva renal, aumentando o risco de doença renal crónica subsequente.

Conclusão

A IRA induzida por sépsis é um problema relevante, com sérias implicações humanas e socioeconómicas, decorrentes das taxas de mortalidade e morbidade que, apesar dos grandes avanços na Medicina, permanecem muito elevadas. Deste modo múltiplos esforços têm sido levados a cabo na tentativa de melhor compreender esta condição, com a finalidade de otimizar a sua abordagem a nível do diagnóstico, prevenção e terapêutica. À luz do conhecimento actual aceita-se que o mecanismo fisiopatológico subjacente à IRA induzida por sépsis difere do implicado na IRA associada a outras causas, admitindo-se para esta uma etiologia multifactorial.

Também vários biomarcadores têm sido testados, ambicionando o diagnóstico mais precoce desta condição, o que teria importantes consequências no âmbito da prevenção e da terapêutica. Os resultados mostram-se promissores contudo mais estudos são ainda necessários.

É consensual que, mais do que a implementação da terapêutica adequada, a grande estratégia para diminuir o impacto da IRA na sépsis assenta na prevenção da sua instalação e desenvolvimento, o que até ao momento não tem sido muito bem sucedido. A terapêutica dirigida a alvos moleculares específicos bem como a implementação de técnicas de depuração sanguínea na modulação da cascata inflamatória na sépsis constituem já passos muito importantes no sentido de melhorar a sobrevivência dos doentes, contudo estão ainda numa fase muito precoce de investigação, sendo de elevada importância o desenvolvimento de mais estudo multicêntricos nesse sentido.

Quanto à abordagem da IRA já estabelecida muitas questões permanecem ainda em aberto, quer a nível das técnicas depurativas mais adequadas, quer ao nível do *timing* da implementação e da dose mais adequada, necessitando-se de mais estudos, para consolidar a

definição de estratégias terapêuticas mais eficazes. É também importante realçar a influência da experiência de cada centro na adequação dos melhores métodos no tratamento desta condição clínica, pois verifica-se uma heterogeneidade marcada nos estudos, consoante o país em que são realizados.

Apesar dos muitos avanços e do já vasto conhecimento, seriamente incrementado nos últimos anos, muito há ainda por descobrir e por validar. A **Tabela 9** resume algumas das áreas de intervenção, sobre as quais seria relevante incidirem estudos futuros.

Áreas de intervenção científica necessárias na IRA induzida por sépsis

- Optimização de modelos animais que mimetizem esta condição no Homem
- Esclarecimento do papel da modulação imune na sua abordagem
- Identificação do perfil de biomarcadores mais sensível e específico para o seu diagnóstico
- Reavaliação das intervenções terapêuticas já testadas, utilizando novos biomarcadores, ao invés da creatinina plasmática

Tabela 9 | Áreas de intervenção científica necessárias na IRA induzida por sépsis. Adaptado de *Sepsis and acute kidney injury* (Zarjou *et al.*, 2011).

Bibliografia

1. Mori, T., T. Shimizu, and T. Tani, Septic acute renal failure. *Contrib Nephrol*, 2010. 166: p. 40-6.
2. Bellomo, R., et al., 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): p. R204-12.
3. Parmar, A., et al., Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets*, 2009. 10(12): p. 1169-78.
4. Mehta, R.L., et al., Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007. 11(2): p. R31.
5. Lopes, J.A., et al., Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis*, 2009. 13(2): p. 176-81.
6. Kim, W.Y., et al., Analysis of progression in risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease classification on outcome in patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*, 2011.
7. Regueira, T., et al., [Physiopathology of acute renal failure during sepsis]. *Med Intensiva*, 2011. 35(7): p. 424-32.
8. Majumdar, A., Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*, 2010. 14(1): p. 14-21.
9. Bone, R.C., et al., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. 101(6): p. 1644-55.
10. Gupta, S. and M. Jonas, Sepsis, septic shock and multiple organ failure. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2006. 7(5): p. 143-146.
 11. Vincent, J.L., 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): p. 707-10.
 12. Bagshaw, S.M., et al., Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*, 2009. 35(5): p. 871-81.
 13. Ishikawa, K., et al., Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol*, 2010. 165: p. 18-27.
 14. Bagshaw, S.M. and R. Bellomo, Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol*, 2010. 165: p. 274-83.
 15. Bellomo, R., et al., Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol*, 2008. 109(4): p. e95-100.
 16. Chou, Y.H., et al., Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care*, 2011. 15(3): p. R134.
 17. Bagshaw, S.M., C. George, and R. Bellomo, Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*, 2008. 12(2): p. R47.
 18. Ricci, Z. and C. Ronco, Pathogenesis of acute kidney injury during sepsis. *Curr Drug Targets*, 2009. 10(12): p. 1179-83.
 19. Ishikawa, K., R. Bellomo, and C.N. May, The impact of intrarenal nitric oxide synthase inhibition on renal blood flow and function in mild and severe hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*, 2011. 39(4): p. 770-6.

20. Rajapakse, S. and E.S. Wijewickrama, Non-dialytic management of sepsis-induced acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009. 20(6): p. 975-83.
21. Pelte, C.H. and L.S. Chawla, Novel therapeutic targets for prevention and therapy of sepsis associated acute kidney injury. *Curr Drug Targets*, 2009. 10(12): p. 1205-11.
22. Ronco, C., et al., Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(2): p. 531-44.
23. Honore, P.M., et al., Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care*, 2011. 1(1): p. 32.
24. Jacobs, R., et al., Septic Acute Kidney Injury: The Culprit Is Inflammatory Apoptosis rather than Ischemic Necrosis. *Blood Purif*, 2011. 32(4): p. 262-265.
25. Heemskerk, S., et al., Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2009. 5(11): p. 629-40.
26. Tran, M., et al., PGC-1alpha promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest*, 2011. 121(10): p. 4003-14.
27. Zarjou, A. and A. Agarwal, Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(6): p. 999-1006.
28. Bagshaw, S.M., et al., Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 2007. 33(7): p. 1285-96.
29. Longo, D.L. and T.R. Harrison, *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed2012, New York: McGraw-Hill. 2 v. (xliii, 3610, 158 p.).
30. Nejat, M., et al., Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*, 2010. 14(3): p. R85.
31. Doi, K., et al., Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med*, 2010. 38(10): p. 2037-42.

32. Ricci, Z., A. Polito, and C. Ronco, The implications and management of septic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2011. 7(4): p. 218-25.
33. Plataki, M., et al., Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(7): p. 1744-51.
34. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): p. 296-327.
35. Bellomo, R., et al., Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*, 2010. 165: p. 206-18.
36. Bayer, O., et al., Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med*, 2011. 39(6): p. 1335-42.
37. Brochard, L., et al., An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 181(10): p. 1128-55.
38. Yasuda, H., et al., Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008. 294(5): p. F1050-8.
39. Leelahavanichkul, A., et al., Methyl-2-acetamidoacrylate, an ethyl pyruvate analog, decreases sepsis-induced acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008. 295(6): p. F1825-35.
40. Nakamura, A., R. Niimi, and Y. Yanagawa, Protection from sepsis-induced acute renal failure by adenoviral-mediated gene transfer of beta2-adrenoceptor. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(3): p. 730-7.

41. Hocherl, K., et al., Inhibition of NF-kappaB ameliorates sepsis-induced downregulation of aquaporin-2/V2 receptor expression and acute renal failure in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 298(1): p. F196-204.
42. Hu, Y.M., et al., Glutamine administration ameliorates sepsis-induced kidney injury by downregulating the high-mobility group box protein-1-mediated pathway in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011.
43. Heemskerk, S., et al., Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 417-23, e1.
44. Holthoff, J.H., et al., Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int*, 2011.
45. Joannidis, M., Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial*, 2009. 22(2): p. 160-4.
46. Rajapakse, S., et al., Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009. 20(4): p. 553-9.
47. Dube, S. and V.K. Sharma, Renal replacement therapy in intensive care unit. *J Assoc Physicians India*, 2009. 57: p. 708-12.
48. Prowle, J.R. and R. Bellomo, Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol*, 2010. 6(9): p. 521-9.
49. Kielstein, J.T., M. Schiffer, and C. Hafer, Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol*, 2010. 23(5): p. 494-501.
50. Peng, Z., et al., Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol*, 2010. 165: p. 322-8.
51. Ricci, Z. and C. Ronco, Technical advances in renal replacement therapy. *Semin Dial*, 2011. 24(2): p. 138-41.

52. Cantaluppi, V., et al., Protective effect of resin adsorption on septic plasma-induced tubular injury. *Crit Care*, 2010. 14(1): p. R4.
53. Matsuda, K., et al., Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA membrane hemofilter and a PAN membrane hemofilter in the treatment of a patient with septic acute renal failure. *Transfus Apher Sci*, 2009. 40(1): p. 49-53.
54. Lopes, J.A., et al., Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrol*, 2010. 11: p. 9.