

## Insuficiência renal aguda em pacientes com sepse grave: fatores prognósticos

*Acute renal injury in patients with severe sepsis: prognostic factors*

Thábata Yaedu Okamoto<sup>1</sup>, Jéssica Christiane Yoshihara Dias<sup>1</sup>, Priscila Taguti<sup>1</sup>,  
Maria Fernanda Sacon<sup>1</sup>, Ivanil Aparecida Moro Kauss<sup>2</sup>, Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho<sup>3</sup>,  
Lucienne Tibery Queiroz Cardoso<sup>3</sup>, Cintia Magalhães Carvalho Grion<sup>3</sup>, Tiemi Matsuo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aluna de iniciação científica do curso de medicina da Universidade Estadual de Londrina – Bolsista PIBIC/CNPq.

<sup>2</sup> Fisioterapeuta. Centro de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Londrina.

<sup>3</sup> Docente do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Estatística do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Londrina.

### RESUMO

**Objetivos:** Verificar os fatores determinantes de prognóstico nos pacientes com sepse grave e insuficiência renal aguda.

**Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes maiores que 18 anos internados na unidade de cuidados intensivos do Hospital Universitário de Londrina (estado do Paraná) entre maio de 2007 e junho de 2008 com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

**Resultados:** Foram analisados 67 pacientes, cuja média de idade foi de 61±18 anos, sendo que 47 (70,1%) apresentaram insuficiência renal aguda e 18 (26,9%) necessitaram diálise. A mortalidade foi maior nos pacientes com insuficiência renal aguda (85,1%) quando comparada com a dos pacientes sem insuficiência renal aguda (35,0%;  $p<0,001$ ). Houve necessidade de ventilação mecânica em 53 (79,1%) pacientes e de drogas vasoativas em 51 (76,1%) pacientes. Os fatores de risco que se associaram com maior mortalidade pela análise bivariada foram o escore APACHE II ( $p=0,02$ ), SOFA ( $p=0,03$ ), uso de drogas vasoativas ( $p<0,01$ ) e uso de ventilação mecânica ( $p=0,01$ ). Na análise multivariada o uso de drogas vasoativas manteve a significância, com OR de 25,33 (IC 95% 3,21-199,69;  $p=0,002$ ).

**Conclusões:** A insuficiência renal aguda foi ocorrência comum nos pacientes com sepse, fazendo parte de um quadro de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, particularmente nos pacientes com diagnóstico de choque séptico, estando associada a aumento da probabilidade de morte nesses pacientes graves. O uso de drogas vasoativas foi o único fator de risco para mortalidade em pacientes com sepse e insuficiência renal aguda que se manteve na análise multivariada. Estes resultados apontam para a importância do tratamento precoce dos quadros de sepse grave a tempo de prevenir a evolução para choque séptico e para insuficiência renal.

**DESCRIPTORIOS:** SEPSIS; INSUFICIÊNCIA RENAL; FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS; MORTALIDADE; FATORES DE RISCO.

### ABSTRACT

**Aims:** To investigate the determinants of prognosis in patients with severe sepsis and acute renal failure.

**Methods:** We included all patients older than 18 years admitted to the intensive care unit of University Hospital of Londrina (Paraná state) between May 2007 and June 2008 with a diagnosis of severe sepsis or septic shock.

**Results:** We analyzed 67 patients, whose average age was 61±18 years; 47 (70.1%) had acute renal failure and 18 (26.9%) required dialysis. Mortality was higher in patients with acute renal failure (85.1%) compared with patients without acute renal failure (35.0%,  $p<0.001$ ). There was need for mechanical ventilation in 53 (79.1%) patients and vasoactive drugs in 51 (76.1%) patients. Risk factors that were associated with higher mortality in the bivariate analysis were the APACHE II score ( $p=0.02$ ), SOFA ( $p=0.03$ ), vasoactive drugs ( $p<0.01$ ) and mechanical ventilation ( $p=0.01$ ). In multivariate analysis, vasoactive drugs remained significant, with OR of 25.33 (95% CI 3.21-199.69,  $p=0.002$ ).

**Conclusions:** Acute renal failure was a common occurrence in patients with sepsis, as part of a framework of multiple organ systems and, particularly in patients with septic shock. Acute renal failure was associated with increased likelihood of death in these severely ill patients. Use of vasoactive drugs was the only risk factor for mortality in patients with sepsis and acute renal failure which remained in the multivariate analysis. These results point to the importance of early treatment of severe sepsis in time to prevent progression to septic shock and renal failure.

**KEY WORDS:** SEPSIS; RENAL INSUFFICIENCY; MULTIPLE ORGAN FAILURE; MORTALITY; RISK FACTORS.

Recebido: março de 2012. Aceito: agosto de 2012.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:  
CINTIA MAGALHÃES CARVALHO GRION  
Avenida Robert Koch 60, Bairro Vila Operária  
CEP: 86048-350, Londrina, PR  
Telefone: (43)3371-2284 – Fax: (43)3371-2466  
E-mail: cintiagrion@sercomtel.com.br

## INTRODUÇÃO

Insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação comum na prática médica, afetando cerca de 5% de todos os pacientes hospitalizados.<sup>1,2</sup> Entre os pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), a incidência de IRA varia de 10 a 30% e está associada a altas taxas de mortalidade.<sup>1,3-5</sup> A sepse é um dos principais fatores precipitantes de IRA, sendo que esta ocorre em 23% dos pacientes com sepse grave e em 51% dos pacientes com choque séptico quando a hemocultura é positiva.<sup>6</sup> A combinação de IRA e sepse está associada a uma mortalidade de 70%.<sup>7-9</sup>

Ao longo dos últimos anos, vários estudos foram realizados com objetivo de identificar fatores prognósticos e preditivos da evolução de pacientes graves com IRA em UTI, porém, a despeito dos avanços ocorridos no tratamento da IRA, as taxas de mortalidade não sofreram grandes modificações. Portanto, é necessário aprimorar os conhecimentos dos fatores associados ao prognóstico nesses pacientes para que seja possível elaborar medidas preventivas e um tratamento mais efetivo, visando a redução nas taxas de mortalidade.

Este estudo tem por objetivo identificar os fatores de risco associados com a mortalidade em pacientes com sepse grave que apresentam IRA, e que foram admitidos na UTI de um Hospital Universitário.

## MÉTODOS

Este estudo observacional longitudinal avaliou uma amostra de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário de Londrina, no período de maio de 2007 a junho de 2008. Este hospital escola é o maior órgão suplementar da Universidade Estadual de Londrina, estando ligado academicamente ao Centro de Ciências da Saúde. É um hospital público, terciário e de grande porte, com 316 leitos, fazendo parte de uma rede de assistência à saúde que atende a uma população estimada em 825.000 habitantes, considerando-se a Regional de Saúde de Londrina. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, parecer CEP 021/05.

Foram incluídos todos os pacientes maiores que 18 anos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico internados consecutivamente na UTI. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência renal crônica, internações com duração menor que 24 horas ou iminente risco de morte dentro das primeiras 48 horas de internação.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo de internação na UTI, tempo de internação no

hospital, diagnóstico de admissão na UTI, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de diálise, uso de drogas vasoativas e desfecho (alta hospitalar ou óbito). Os critérios diagnósticos para sepse grave e choque séptico foram definidos de acordo com a *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference* de 1992.<sup>10</sup> O diagnóstico de insuficiência renal aguda foi definido como aumento da creatinina sérica maior que 50% dos níveis basais. As disfunções orgânicas foram avaliadas pelo escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>11</sup> e a gravidade da doença avaliada pelo escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)<sup>12</sup>, ambos os escores colhidos nas primeiras 24 horas de internação. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito.

As variáveis contínuas foram descritas como média±desvio padrão ou mediana e valores mínimo e máximo, dependendo da distribuição dos dados. As variáveis qualitativas foram descritas pela frequência bruta e percentual. As médias e as variâncias dos dois grupos, com e sem IRA, foram comparadas pelo teste “t” de Student e as medianas pelo teste de Mann Whitney. As frequências das variáveis categóricas foram avaliadas usando o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores de risco foram avaliados por análise bivariada e multivariada pela regressão logística, com seleção de variáveis pelo método *stepwise*. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Foram analisados 67 pacientes no período de estudo, os quais tinham em média 61,4±18,0 anos de idade e dos quais 39 (58,2%) eram do sexo masculino. Os diagnósticos de admissão mais frequentes foram sepse (28,4%), insuficiência cardíaca (10,4%), acidente vascular encefálico (4,5%), doença vascular periférica (4,5%) e trauma (3,0%).

A média do escore APACHE II era de 24,2±7,9 e variou de 8 a 41. A média do escore SOFA na admissão foi 8,9±3,9 e variou de 1 a 18. Dezesete pacientes (25,4%) apresentavam critérios de doença crônica definidos pelo escore APACHE II. As médias destes escores para os pacientes com e sem IRA estão descritas na Tabela 1.

A mediana do tempo de permanência na UTI foi 8 dias e variou de zero a 33 dias. Não houve diferença do tempo de internação na UTI entre os pacientes com e sem IRA (8,5±8,0 dias e 6,9±9,0 dias;  $p=0,46$ ). A mediana do tempo de internação hospitalar foi 15 dias e variou de 1 a 118 dias.

**Tabela 1.** Média dos escores APACHE II e SOFA de 67 pacientes com sepse grave internados na Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital Universitário de Londrina/PR, entre maio de 2007 e junho de 2008, com e sem insuficiência renal aguda.

Escore	Com IRA n=47	Sem IRA n=20	Valor de <i>p</i>
APACHE II	26,31±7,74	19,25±6,28	<0,001
SOFA	10,08±3,84	6,35±3,08	<0,001

IRA = insuficiência renal aguda; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

Quarenta e sete (70,1%) pacientes apresentaram critérios para o diagnóstico de insuficiência renal aguda e destes 24 eram do sexo masculino (51,1%). Dezoito (26,9%) necessitaram de tratamento dialítico. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com IRA (85,1%) quando comparada aos pacientes sem IRA (35,0%;  $p<0,001$ ). Houve necessidade de ventilação mecânica em 53 (79,1%) pacientes e de drogas vasoativas em 51 (76,1%) pacientes.

Os fatores de risco que se associaram com maior mortalidade pela análise bivariada foram o escore APACHE II ( $p=0,02$ ), SOFA ( $p=0,03$ ), uso de drogas vasoativas ( $p<0,01$ ) e uso de ventilação mecânica ( $p=0,01$ ). O uso de drogas vasoativas foi o único fator de risco que se manteve no modelo da análise multivariada como fator de risco para mortalidade em pacientes com IRA, resultando em OR de 25,33 (IC 95% 3,21-199,69;  $p=0,002$ ) (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

A frequência de IRA em pacientes com sepse grave ou choque séptico deste estudo foi de 70,1%, e a mortalidade dos pacientes sépticos com IRA foi mais de duas vezes maior do que naqueles pacientes sem IRA. A nossa frequência de IRA foi mais elevada do que a encontrada em outros estudos, que variou

entre 23 e 41%. A explicação mais provável para este achado é a restrição do número de leitos de UTI em nossa instituição, que induz a uma seleção de admissão preferencial dos casos mais graves e com maior número de disfunções orgânicas.<sup>6, 13</sup> Pacientes que possuem a combinação de sepse e IRA podem apresentar alguns efeitos da vasodilatação sistêmica arterial, como alteração das forças de Starling nos capilares, edema pulmonar, hipóxia, necessidade de ventilação mecânica, síndrome do desconforto respiratório agudo e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas que, em conjunto, podem elevar a mortalidade para acima de 80%.<sup>7, 14</sup> A definição de insuficiência renal aguda não é uniforme na literatura médica, e esta heterogeneidade de critérios dificulta a comparação entre os diversos estudos.

Neste estudo, a mortalidade observada entre os pacientes com sepse grave ou choque séptico e IRA (85,1%) também foi mais elevada do que a média encontrada na literatura, de 70%.<sup>8, 9, 14, 15</sup> Isso pode ser explicado, em parte, por considerarmos apenas os pacientes com sepse grave ou choque séptico, enquanto os outros estudos incluíram todos os pacientes com sepse, e também pelo fato de 25,4% dos nossos pacientes apresentarem comorbidades graves pelos critérios de doença crônica definidos pelo escore APACHE II.

Na análise bivariada, os escores APACHE II e SOFA se mostraram como fatores de risco significativos para mortalidade nos pacientes com IRA. Além disso, os valores encontrados nos pacientes sépticos com IRA foram significativamente maiores do que naqueles sem IRA, semelhante a resultados descritos na literatura.<sup>13</sup> A ventilação mecânica e o uso de drogas vasoativas também se revelaram fatores de risco significativos para mortalidade nos pacientes com IRA, o que já foi demonstrado em outros estudos.<sup>16-18</sup> Estes achados sugerem que os casos que evoluem com instabilidade hemodinâmica mais grave e diagnóstico de choque, são os pacientes mais susceptíveis a desenvolver IRA e que vão apresentar maiores taxas de mortalidade.

**Tabela 2.** Análise bivariada e multivariada (com seleção de variáveis pelo método *stepwise*) para avaliar os fatores de risco para morte nos pacientes com insuficiência renal aguda.

Fatores	Análise bivariada			Análise multivariada		
	Odds ratio	IC 95%	Valor de <i>p</i>	Odds ratio	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Idade	0,97	0,93-1,02	0,37			
Sexo masculino	0,75	0,14-3,79	0,72			
Comorbidade	1,75	0,33-9,04	0,50			
APACHE II	1,24	1,02-1,50	0,02			
SOFA	1,31	1,02-1,69	0,03			
Uso de drogas vasoativas	25,33	3,21-199,69	<0,01	25,33	3,21-199,69	0,002
Uso de ventilação mecânica	14,25	1,80-112,32	0,01			

IC = Intervalo de Confiança; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

O uso de drogas vasoativas foi o único fator de risco que se manteve no modelo da análise multivariada como fator independente para mortalidade em pacientes com IRA, o que provavelmente reflete disfunção cardiovascular grave. Portanto, podemos sugerir que a associação de disfunção renal e cardiovascular apresenta pior prognóstico nestes pacientes, independente dos outros fatores como idade, presença de comorbidades ou gravidade da doença.

Está demonstrado na literatura que a abordagem precoce e agressiva dos pacientes com quadro de sepse grave é capaz de reduzir a frequência de choque séptico e, pelos achados do presente estudo, podemos sugerir que a menor necessidade de uso de drogas vasopressoras associa-se com redução das taxas de mortalidade neste grupo de pacientes graves.<sup>19</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de estudo em centro único, o que pode limitar a validação destes resultados para outros serviços. Além disso, o delineamento observacional do estudo pode ser considerado um fator limitante para conclusões definitivas sobre alguns aspectos do estudo. Finalmente, o número pequeno de pacientes avaliados pode ter subestimado o efeito de fatores de risco menos frequentes na análise multivariada, ou seja, o número de pacientes analisados não foi suficiente para atingir um poder de estudo de 80%.

A insuficiência renal aguda foi ocorrência comum nos pacientes estudados, fazendo parte de um quadro de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, particularmente nos pacientes com diagnóstico de choque séptico. Esta complicação está associada com aumento da probabilidade de morte nestes pacientes graves. Tendo em vista a relevância clínica da IRA no paciente séptico e o impacto desta complicação sobre o prognóstico, são necessários estudos adicionais para identificar outros possíveis fatores de risco para morte. Essas informações permitirão delinear uma estratégia de tratamento com o foco na prevenção das situações de risco para evitar a ocorrência da IRA como complicação e reduzir taxas de mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114:5-14.
- Silva Junior GB, Daher EF, Mota RMS, et al. Fatores de risco para óbito em pacientes críticos com insuficiência renal aguda. *Sao Paulo Med J.* 2006;124:257-63.
- Singri N, Ahya SN, Levin M. Acute renal failure. *JAMA.* 2003;289:747-51.
- Mehta RL. Outcomes research in acute renal failure. *Semin Nephrol.* 2003; 23:289-94.
- Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1350-7.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA.* 1995;273:117-23.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24:192-8.
- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:293-9.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005;118:827-32.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, 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;22:707-10.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. German Competence Network Sepsis (Sepnet) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock - a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:904-9.
- Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med.* 2002;137:744-52.
- Soares M, Lobo SMA, Torelly AP, et al. Desfecho de pacientes com câncer internados em unidades de terapia intensiva brasileiras com lesão renal aguda. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22:236-44.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431-9.
- Junior GBS, Daher EF, Mota RMS, et al. Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. *Sao Paulo Med J.* 2006;124:257-63.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. *JAMA.* 2005;294:813-8.
- Townsend SR, Schorr C, Levy MM, et al. Reducing mortality on severe sepsis: the Surviving Sepsis Campaign. *Clin Chest Med.* 2008;29:721-33.