

**Uso de furosemida em pacientes criticamente enfermos:
proteção ou dano renal?**

Dissertação de Mestrado

Talita Machado Levi

Salvador-Bahia

Brasil

2011

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

L664 Levi, Talita Machado
Uso de Furosemida em pacientes criticamente enfermos: proteção ou dano renal? Talita Machado Levi. – Salvador. 2011.
61 f.

Dissertação (Pós-Graduação) apresentada á Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana
Orientadora: Profa. Dra. Contança Margarida Sampaio Cruz

Inclui bibliografia

1. IRA. 2. Furosemida. 3. Choque séptico. 4. Pacientes críticos. I. Título.

CDU: 616.61



Uso de furosemida em pacientes criticamente enfermos:
proteção ou dano renal?

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

Autor:
Talita Machado Levi

Orientadora:
Profa. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz

Salvador-Bahia

2011



Uso de furosemida em pacientes criticamente enfermos:
proteção ou dano renal?

Talita Machado Levi

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Livre docência pela Universidade Federal da Bahia, UFBA.

Doutor em Medicina (urologia) pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP – 2000.

Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP – 2005.

Prof. Dr. Aquiles Assunção Camelier

Pós-Doutorado pela Universidade Federal da Bahia, UFBA – 2006.

Doutor em Medicina (pneumologia) pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP – 2004.

Professor Assistente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP – 2010.

Prof.^a Dr.^a Lucíola Maria Lopes Crisostomo

Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo, USP – 2007.

Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP – 2001.

Instituições Envolvidas

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC - Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

HCMF - Hospital Calixto Midlej Filho

EQUIPE:

Talita Machado Levi (mestranda)

Contança Margarida Sampaio Cruz (orientadora)

Daniel Neves Almeida (Enfermeiro, participou da coleta dos dados)

Reyla Tarita Cruz Martins (graduanda de medicina, participou na execução da pesquisa)

Maíra Gonçalves Correia Silva (graduanda de medicina, participou na execução da pesquisa)

Naja Cardoso Pereira de Santana (graduanda de medicina, participou na execução da pesquisa)

Isadora Teles Sanjuan (graduanda de medicina, participou na execução da pesquisa)

"Tudo posso naquele que me fortalece"

(Filipenses, 4:13)

AGRADECIMENTOS

“O segredo é não correr atrás das borboletas...
É cuidar do jardim para que elas venham até você...”

Mário Quintana

Já foi dito em outros lugares e de outras maneiras, mas nem a repetição excessiva desta verdade pôde diminuir sua grandeza: a essência da vida ainda é o amor, e em seu princípio, o Amor do Criador, aquele Amor que traz benefícios sem buscar interesses.

Ninguém consegue de fato construir nada sozinho, e por isso que gostaria de, agora, agradecer ao meu Deus, certamente se o Senhor não movimentasse cada peça, mais esse sonho não teria sido realizado. Essa é uma nova jornada e eu estou otimista porque mais uma vez o seu toque a mim é providencial. A minha família, meu Porto Seguro, se há em mim qualquer desejo de agradar alguém, a razão é que tenho vocês. A Humberto Góes, pelo incentivo e apoio ao longo desta trajetória A minha orientadora, Prof^ª.Dr^ª. Constança Margarida, pelo incentivo, orientações precisas, instigantes e compreensão na construção deste estudo. A Daniel Neves, por seu apoio em todos as etapas desta pesquisa. As estudantes de medicina, pela colaboração. Aos que não foram mencionados, mas que direta e indiretamente foram responsáveis por essa CONQUISTA, meu muito obrigada!

LISTA DE QUADROS

QUADRO I - Classificação da IRA – Critério RIFLE	6
QUADRO II - Classificação da IRA– Critério AKIN	7

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Correlação de Spearman entre a creatinina máxima durante o internamento de pacientes criticamente enfermos segundo dose total de furosemida no subgrupo sem sepse/choque séptico.27
- FIGURA 2 - Boxplots representando creatinina máxima (mg/dl) de acordo com o uso ou não de furosemida, entre aqueles que desenvolveram Sepse/choque séptico.27
- FIGURA 3 - Boxplots representando creatinina máxima (mg/dl) de acordo com o uso ou não de furosemida, entre aqueles que não desenvolveram sepse/choque séptico.28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas e clínico-laboratoriais basais de pacientes criticamente enfermos segundo uso ou não de furosemida (N = 132).	24
TABELA 2 - Fatores associados a desenvolvimento de IRA (N = 132). Análise de regressão logística univariada.....	25
Tabela 3 - Uso de furosemida e risco de IRA nos pacientes que desenvolveram ou não choque séptico durante o internamento.....	26
TABELA 4 - Tempo em uso (dias) e dose total de furosemida de acordo com o desenvolvimento de IRA em pacientes portadores de choque séptico ou não.	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKIN -	Acute Dialysis Quality Initiative
APACHE II -	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ECG -	Eletrocardiograma
FC -	Frequência cardíaca
FR -	Frequência respiratória
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRA -	Insuficiência Renal Aguda
IR	Insuficiência Respiratória
IIQ -	Intervalo interquartilico
K +	Potássio
KtV-	medido em litros [L]/minuto, onde K é o coeficiente da depuração do dialisador,; t- é o tempo de tratamento expresso como t e medido em minutos; V- o volume de distribuição de uréia e medido em L
Na+ -	Sódio
NTA -	Necrose tubular aguda
OR -	odds ratio
PaO ₂ / Fio ₂ -	Pressão arterial de O ₂ /fração de O ₂ inspirada
PAM -	Pressão arterial média
pH -	Potencial hidrogeniônico
RIFLE -	Risk, Injury, Failure, Loss, and End Stage Kidney Disease
SDMO -	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
SOFA -	Sepsis Related Organ Failure Assessment
SPSS -	Statistical Package for Social Sciences

TRS -	Terapia renal substitutiva
USG -	Ultrassonografia de vias urinárias
UTI -	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
I. RESUMO	1
II. INTRODUÇÃO	2
III. REVISÃO DA LITERATURA	5
III.1 IRA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	5
III.2 USO DE DIURÉTICOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	11
IV. OBJETIVOS	14
IV.1 PRIMÁRIOS	14
V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	15
V.1 POPULAÇÃO.....	15
V.2 AMOSTRA	15
V.2.1 Critérios de inclusão	15
V.2.2 Critérios de exclusão	16
V.3 DESENHO DO ESTUDO	16
V.4 HIPÓTESES DO ESTUDO	17
V.4.1 Hipótese Alternativa	17
V.4.2 Hipótese Nula	17
V.5 DEFINIÇÃO DE IRA	17
V.6 VARIÁVEIS DE INTERESSE.....	18
V.6.1 Variáveis independentes	18
V.6.2 Variáveis dependentes	19

V.7 CÁLCULO DO N AMOSTRAL	19
V.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
V.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	21
VI. RESULTADOS	22
VII. DISCUSSÃO	29
VIII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	33
IX. CONCLUSÕES	34
X. ABSTRACT	35
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
XII. ANEXOS	40

I. RESUMO

USO DE FUROSEMIDA EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS: PROTEÇÃO OU DANO RENAL?

Introdução: A insuficiência renal aguda (IRA) é frequente em criticamente enfermos. Os diuréticos são utilizados sem evidências científicas que demonstrem efeito benéfico sobre a função renal. **Objetivos:** Determinar a incidência de IRA em um centro de tratamento intensivo (CTI) e verificar a associação entre o uso de furosemida e o desenvolvimento de IRA. **Métodos:** Este estudo foi realizado em um CTI, Itabuna, Bahia. Trata-se de uma coorte hospitalar. No qual 344 pacientes foram incluídos consecutivamente no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2011. Para análise final permanecendo 132 pacientes, a maior parte das exclusões estiveram relacionadas a permanência no CTI menor que 24 horas. Dados sociodemográficos e clínicos laboratoriais foram coletados até desenvolvimento de IRA, alta médica ou óbito do paciente. Foi utilizado o SPSS 17.0 para análise estatística dos dados. **Resultados:** A incidência de IRA foi de 55% (72/132) na amostra estudada. Na análise univariada o uso de furosemida foi preditor de IRA (OR= 3,27; IC a 95%:1,57- 6,80) bem como sepse/choque séptico (OR=3,12; IC a 95%: 1,36- 7,14). Quando analisados apenas aqueles pacientes com choque séptico, a odds ratio aumentou para 5,5; IC a 95% (1,16-26,02). Analisados os pacientes sem choque séptico, no entanto a associação deixou de apresentar significância estatística OR = 2,1 (0,88-5,02). **Conclusões:** Furosemida e choque séptico foram preditores de IRA em criticamente enfermos. O subgrupo de pacientes que apresentou choque séptico teve uma maior chance de desenvolvimento de IRA associada a uso de furosemida quando comparado ao subgrupo que não apresentou choque séptico.

Palavras-chaves: 1. IRA; 2. Furosemida; 3. Choque séptico; 4. Pacientes críticos.

II. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma condição clínica frequente, embora haja uma variação em sua incidência e mortalidade em função dos critérios utilizados para sua definição e variação do grupo estudado.^{1,2} Não há um consenso que quantifique a disfunção renal aguda para a definição de IRA, o que resulta em mais de 30 definições plausíveis desta síndrome em uso atualmente na literatura.² A falta de uma padronização comum para o diagnóstico e classificação desta síndrome é a principal limitação para a melhoria dos resultados de IRA.³ Atualmente, os critérios que são os mais utilizados para classificar a IRA em função da creatinina sérica e da diurese são o Risk, Injury, Failure, Loss, and End Stage Kidney Disease (RIFLE) e o *Acute Dialysis Quality Initiative* (AKIN).⁴ O desenvolvimento destes critérios foi fundamental para aperfeiçoar a investigação clínica e possibilitar comparações mais fidedignas entre grupos de estudo com IRA. O critério RIFLE foi proposto, em 2002, pelo *Acute Dialysis Quality Initiative* e foi utilizado como parâmetro para o estabelecimento do critério AKIN, em 2005, pelo *Acute Kidney Injury Network*. O AKIN, portanto, foi fundamentado por meio de reestruturação do critério RIFLE e aquele reconhece que pequenas mudanças na creatinina sérica estão implicadas no aumento da mortalidade.⁵

Esta síndrome clínica é caracterizada pelo declínio abrupto da taxa de filtração glomerular (TFG), manifestando-se clinicamente como a elevação abrupta (até 48 horas) e sustentada na creatinina sérica e redução do débito urinário, podendo, também, ser acompanhada de uma retenção de produtos nitrogenados e distúrbios hidroeletrólíticos.^{1,3,4} A oligúria é um preditor importante de pior prognóstico para IRA.⁶ A lesão ou insulto sobre os rins resulta em mudanças estruturais ou funcionais destes órgãos, ameaçando a vida do

paciente, principalmente pela sobrecarga de volume, acidose metabólica e pela hipercalemia.^{1,3}

A IRA é uma condição clínica complexa desencadeada por múltiplos fatores etiológicos que podem ser agrupados em três principais categorias, as causas pré-renais (40 – 70% dos casos), renais intrínsecas (10 – 50% dos casos) e as pós-renais ou obstrutivas (10% dos casos). As causas pré-renais estão relacionadas com desajuste no mecanismo de autorregulação renal para manutenção de um fluxo sanguíneo neste órgão e TFG relativamente constantes na vigência de alterações da pressão arterial média. As causas renais intrínsecas englobam desordens que podem afetar, além dos glomérulos e túbulos renais, o interstício e os vasos. As causas obstrutivas, embora sejam raras, devem ser sempre investigadas em virtude do diagnóstico e intervenção precoce melhorarem a função renal do paciente.¹

A identificação de pacientes de risco é a principal estratégia preventiva para IRA. Este grupo de risco inclui, principalmente, pacientes idosos, hipertensos, diabéticos, hospitalizados, criticamente enfermos, sépticos, portadores de doenças cardiovasculares e os com insuficiência renal preexistente.^{1, 4} O aumento da expectativa de vida e a presença de comorbidades estão associados, de acordo com alguns estudos, com o aumento da incidência de IRA em nosso meio.⁴ Assim, as medidas fundamentais para prevenir IRA consistem em manter uma volemia e pressão sanguínea adequada e evitar o uso de agentes com potencial nefrotóxico, principalmente dentro do grupo populacional considerado como de risco.¹

A furosemida é utilizada com frequência nas unidades de terapia intensiva no contexto de sobrecarga hídrica e/ ou declínio do débito urinário.^{7,8} Objetivando transformar a IRA oligúrica em não oligúrica, gerando uma falsa impressão de melhor prognóstico.

O uso de diuréticos de alça é largamente utilizado em unidade de terapia intensiva (UTI) a fim de conseguir aumentar o débito urinário sem o suporte de evidências científicas

que demonstrem efeito benéfico nesta conduta no que diz respeito a prevenir ou mesmo tratar IRA, e sim evidencia o contrário.^{7,8,9,10,11,12,13} Sendo seu efeito deletério explicado por nefrotoxicidade direta e ou por um retardo no início da terapia renal substitutiva (TRS).¹⁴

Neste contexto, este estudo objetiva determinar a incidência de IRA em pacientes criticamente enfermos e investigar a associação entre o uso de diuréticos de alça e desenvolvimento de IRA.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1 IRA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

O desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados é bem mais frequente quando comparado ao desenvolvimento de IRA na comunidade, com valores de 4,9% a 7,2% versus 0,4% a 0,9%, respectivamente.⁴ O número de indivíduos que desenvolvem IRA entre pacientes hospitalizados e mais críticos é bem mais expressivo, atingindo valores de até 36% a 67%, sendo que, em média, 5% a 6% destes casos necessitam de TRS, com uma taxa de mortalidade aproximadamente de 50% a 70%.⁵

A IRA é reconhecida por seu impacto sobre os resultados dos pacientes admitidos na UTI e sua gravidade e desfechos são avaliados por escores como Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE I), escore fisiológico agudo e de doença crônica que utiliza 13 variáveis fisiológicas em uma equação de regressão logística, transformando os pontos em probabilidade de óbitos) e Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA), escore de falência de múltiplos órgãos – um preditor de risco de UTI amplamente usado.¹⁵

As taxas de mortalidade para IRA na UTI são bastante variáveis em detrimento da escolha de critérios para definição de IRA e do espectro de gravidade das comorbidades apresentadas pelos pacientes em análise.⁵ A morbimortalidade nestes pacientes está associada a certas condições clínicas, destacando-se a presença de sepse, hipotensão, o uso de drogas nefrotóxicas ou meios de radiocontraste, ventilação mecânica, circulação extracorpórea e outras.^{1,16} Os fatores de risco mais frequentemente associados ao óbito são hipotensão, sepse, uso de drogas nefrotóxicas, insuficiência respiratória, insuficiência hepática, hipovolemia,

choque séptico, disfunção de múltiplos órgãos, necessidade de drogas vasoativas, necessidade de ventilação mecânica, oligúria, hipoalbuminemia, acidose metabólica e anemia.⁶

O diagnóstico e prognóstico de IRA na UTI podem ser determinados usando os critérios já mencionados anteriormente: RIFLE e o AKIN. Estudos epidemiológicos comprovaram que há concordância entre estes critérios em pacientes criticamente enfermos.⁵

O RIFLE gradua a severidade da IRA em três estágios progressivos de gravidade: risco (classe R- Risk), lesão (classe I- Injury), falência (classe F- Failure) e dois estágios de desfecho: perda (classe L- Loss) e doença renal em estágio terminal (classe ESKD- end-stage kidney disease); já o AKIN gradua em três estágios: 1, 2 e 3 (quadros 1 e 2). Ambos os critérios avaliam a creatinina sérica, débito urinário e o tempo de apresentação, além de enquadramento de diálise no AKIN.^{2,5}

RIFLE	CREATININA SÉRICA (Crs)	DÉBITO URINÁRIO (DU)
R	Crs aumenta em 1,5 x	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 6 hr
I	Crs aumenta em 2x	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 12 hr
F	Crs aumenta em 3 x ou Crs ≥ 4mg/dL	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 24 hr ou anúria x 12 hr
L	Perda persistente da função renal por > 4 semanas	
E	Perda persistente da função renal por > 3 meses.	

QUADRO I - Classificação da IRA – Critério RIFLE

Fonte: Adaptado de Dennen et al.⁵

AKIN	CREATININA SÉRICA (Crs)	DÉBITO URINÁRIO (DU)
1	Aumento na Crs $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento que 150 a 200% (1,5 – 2 x) do valor basal	DU $< 0,5$ mL/Kg/hr x 8 hr
2	Aumento na Crs $> 200\%$ a 300% (2 – 3 x) do valor basal	DU $< 0,5$ mL/Kg/hr x 12 hr
3	Aumento na Crs $> 300\%$ ($> 3x$) do valor basal ou Crs ≥ 4 mg/dL com um aumento agudo de, pelo menos, 0,5 mg/dL.	DU $< 0,5$ mL/Kg/hr x 24 hr ou anúria x 12 hr

QUADRO II - Classificação da IRA- Critério AKIN

Fonte: Adaptado de Dennen et al.⁵

A etiologia da IRA na UTI é frequentemente multifatorial, sendo, portanto, difícil isolar uma única causa para o seu desenvolvimento. Este fato resulta, principalmente, em intervenções terapêuticas pouco eficazes em virtude da interação entre condições clínicas que são fundamentais para o desenvolvimento de IRA neste grupo, como as já mencionadas: sepse, hipovolemia, medicamentos nefrotóxicos e outras.⁵

A principal causa de IRA na UTI é a necrose tubular aguda (NTA) e sepse responde por aproximadamente 50% destes casos, sendo, muitas vezes, acompanhada de Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO).^{1,5} Necrose tubular aguda pós-operatória corresponde à segunda causa, respondendo por 25% de todos os casos de IRA intrínseca hospitalar, principalmente resultante de causas pré-renais prévias. A terceira causa mais comum de IRA intrínseca adquirida no hospital é nefropatia por contraste.¹ O uso de medicamentos nefrotóxicos também é uma das causas mais frequentes de IRA e o mecanismo fisiopatológico para tal é variável entre toxicidade tubular direta, alterações hemodinâmicas, nefrite intersticial aguda e outras.⁵

Em um estudo multicentrico realizado com 29.269 pacientes admitidos na UTI de 54 hospitais em 23 países, os principais fatores que contribuíram para o desenvolvimento de IRA foram choque séptico (47,5%), grande cirurgia (34,3%), choque cardiogênico (26,9%), hipovolemia (25,6%), induzida por drogas (19,0%), síndrome hepatorenal (5,7%), uropatia obstrutiva (2,6%) e outras (12, 2%). Neste mesmo estudo, eles encontraram uma taxa de mortalidade de 52% para pacientes com IRA durante a permanência na UTI e 8% morreram após alta da UTI, resultando numa mortalidade hospitalar global de 60,3%.¹⁷

O termo NTA é designado para IRA decorrente de uma lesão isquêmica e/ou nefrotóxica, cuja reversão imediata não é possível após a remoção da causa inicial. As nefrotoxinas, endógenas ou exógenas, devem ser atentadas não somente em relação à concentração e duração da exposição, quanto também à resistência particular de cada paciente, que é determinante para avaliar a repercussão orgânica da nefrotoxina. A NTA é decorrente de isquemia em 50% dos casos e consequente de nefrotoxinas em 35% dos casos, entretanto, nos pacientes hospitalizados, a causa de NTA é geralmente multifatorial, sendo a septicemia o principal fator em associação.¹⁸

A NTA é uma patologia de comportamento evolutivo e dinâmico, progredindo de uma “fase inicial” (primeiras 24 a 48 horas da IRA) para uma fase subsequente, a “fase da NTA estabelecida”. Com a progressão da IRA, mais áreas do parênquima renal vão sendo acometidas e o somatório destas áreas lesadas de forma heterogênea é o determinante para a apresentação clínica do paciente. Na fase inicial, marcada pela elevação da creatinina sérica > 0,7 mg/dl/dia na presença ou ausência de oligúria, as intervenções terapêuticas visam aperfeiçoar algumas condições clínicas do paciente, como volume sanguíneo, pressão arterial média, débito cardíaco e outras com o objetivo de evitar que áreas renais íntegras sejam lesionadas e criar condições propícias para a recuperação das áreas já lesadas. Na fase seguinte, a “NTA estabelecida”, as intervenções visam corrigir as alterações oriundas da

quebra da homeostase em decorrência da IRA, objetivando manter o paciente em boas condições clínicas até a regeneração do epitélio lesionado.¹⁸

A compreensão exata da fisiopatologia da NTA é determinante para uma melhor abordagem terapêutica desta lesão. Assim, a falta de eficácia terapêutica e otimização dos resultados de NTA estão correlacionadas com a compreensão da fisiopatologia. O paciente deve ter sua condição clínica otimizada, evitar novas injúrias renais, alterações volêmicas, eletrolíticas, acidose, desnutrição, anemia e focos de infecção.¹⁸

Apesar dos avanços técnicos importantes no atendimento clínico, o prognóstico para pacientes com IRA na UTI ainda é ruim, marcado por uma taxa de mortalidade bem expressiva. Em um estudo retrospectivo com 235 pacientes admitidos na UTI, encontraram uma taxa de mortalidade de 72,6% para pacientes com IRA em comparação com 25,91% para os que não desenvolveram IRA.¹⁹

É fundamental diante de um quadro clínico de IRA que algumas medidas sejam efetivadas para impedir a progressão da doença. É necessário que o volume intravascular seja expandido a fim de manter a pressão arterial média acima de 80mmHg, hematócrito acima de 30% e oxigenação tecidual adequada. Deve-se, entretanto, evitar a hiperhidratação para impedir que haja edema, hipertensão, insuficiência cardíaca e hiponatremia. Uma vez que a principal causa de morte em pacientes com IRA é septicemia, é importante a pesquisa de focos infecciosos, bem como evitar o uso desnecessário de antibióticos.

Contudo, muitos pacientes necessitam de diálise, sendo que o ideal é que este procedimento pudesse ser realizado antes do surgimento do quadro de uremia franca, complicações clínicas, metabólicas e eletrolíticas. Pacientes com hipercalemia (acima de 5,5 meq/L com alterações ao eletrocardiograma (ECG) ou maior que 6,5 meq/L), hipervolemia, uremia, acidose metabólica, dentre outras desordens eletrolíticas, têm indicação para diálise.

Mecanismos resultantes da terapia de substituição renal e da própria IRA são responsáveis pela estatística da mortalidade em questão, já que as alterações fisiopatológicas, como retenção de sódio e água, resultando em sobrecarga de volume; hipercalemia; desequilíbrio ácido-base; diminuição da pressão sanguínea; parada cardíaca; diminuição do fluxo sanguíneo hepatorenal; resistência à insulina e quebra de proteínas podem contribuir para a mortalidade neste grupo de pacientes. Além dessas, outras alterações propícias ao agravamento e mortalidade estão presentes nos pacientes com IRA, como a anemia frequentemente desenvolvida; a alta incidência de complicações infecciosas; resposta pró-inflamatória não infecciosa, com recrutamento de neutrófilos, macrófagos, ativação de leucócitos e secreção de citocinas. Todas essas mudanças podem ocorrer antes, ou até mesmo em pacientes que nunca receberam TRS. Dessa maneira, esses mesmos mecanismos podem explicar o porquê dos pacientes que são tratados com uma dose baixa de TRS terem uma pior sobrevivência.²⁰ Entretanto, mesmo depois de 60 anos do primeiro uso clínico de hemodiálise em IRA, não se sabe o tempo exato de iniciação do tratamento, o método a ser usado, a dose e a frequência que devem ser empregadas.

Em estudo multicêntrico, randomizado, controlando a intensidade da terapia de substituição renal (definida pela remoção de pequenos solutos como a ureia) em pacientes criticamente doentes com IRA, não encontraram nenhum benefício adicional em estratégias de tratamento intensivo (com altas doses) em comparação com a estratégia de tratamento mais convencional, menos intensa. Não houve diferença significativa na mortalidade, taxa de recuperação da função renal, duração da TRS ou falência dos demais órgãos. Os resultados desse estudo não implicam que a dose da TRS não é importante em pacientes graves com IRA, no entanto sugerem que os resultados não são melhorados fornecendo hemodiálise intermitente (3 vezes por semana) para pacientes hemodinamicamente estáveis (com medido em litros [L]/minuto, onde K é o coeficiente da depuração do dialisador; t é o tempo de

tratamento expresso como t e medido em minutos; V - o volume de distribuição de uréia e medido em L (KtV) de 1,2-1,4) ou fornecendo a TRS contínua para pacientes hemodinamicamente instáveis (com taxa de efluxo 20mL-Kg-h). Assim, conclui-se que outras estratégias de tratamento serão necessárias para diminuir a mortalidade em pacientes criticamente doentes com IRA.

III.2 USO DE DIURÉTICOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Os diuréticos são drogas que agem no néfron, inibindo o transporte de íons e aumentando o volume urinário. Existem três tipos de diuréticos: tiazídicos, de alça, poupadores de potássio.

Os diuréticos de alça agem na porção ascendente espessa da alça de Henle, a qual é responsável por 25% da absorção da carga filtrada de sódio através do cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$. Os diuréticos de alça, tais como a furosemida, inibem a bomba $Na^+/K^+/2Cl^-$ diminuindo drasticamente a absorção de eletrólitos nesse segmento. Portanto, a natriurese e diurese provocadas pelos diuréticos de alça são extremamente intensas, caracterizando-os como de alta potência.

Na prática clínica, diuréticos de alça são frequentemente utilizados em pacientes com IRA nas unidades de tratamento intensivo, na tentativa de converter quadros de oligúria, visto que esta tem sido associada à maior gravidade da doença. Apesar do uso indiscriminado desta prática, existem escassas evidências que diuréticos proporcionem benefícios materiais em pacientes com IRA.^{21,22,23}

Outros estudos demonstraram que o uso de furosemida ocasiona menor dano tubular renal em situações experimentais e, como tal, a droga poderia ser amplamente usada para

prevenir ou tratar insuficiência renal aguda. Além disso, argumentava-se que o uso dessa droga em altas doses poderia converter insuficiência renal aguda oligúrica em não oligúrica e, assim, reduzir a indicação de diálise.^{24,25} Entretanto estudos mais recentes demonstram que o uso em altas doses não somente ocasiona efeitos colaterais, como ototoxicidade, como, também, não é eficaz em prevenir e tratar IRA.

Numa meta-análise de estudos randomizados controlados o uso da furosemida não está associado à diminuição da mortalidade intra-hospitalar, da indicação à diálise, ao número de sessões de diálise necessárias até a recuperação da função renal, à proporção de pacientes que permanecem em oligúria e ao tempo de permanência intra-hospitalar.²²

Em um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, pacientes que receberam furosemida tiveram significativo aumento no débito urinário nas primeiras 24 horas comparado com o grupo placebo. No entanto não houve diferença significativa no resultado final quanto à recuperação renal, necessidade de diálise ou mortalidade entre os grupos. Pacientes que reverteram o quadro de oligúria apresentaram diminuição na taxa de mortalidade em comparação com os que permaneceram oligúricos. Todavia pacientes que se tornaram não-oligúricos se encontravam menos gravemente enfermos, evidência demonstrada pelo baixo escore APACHE II. O estudo conclui que não houve benefícios do uso de diuréticos de alça quanto à duração da disfunção renal, necessidade de diálise ou mortalidade na IRA. Pacientes que reverteram o quadro de oligúria (com ou sem o uso de diurético de alça) apresentaram melhor resultado quanto à sobrevivência, porém estavam menos enfermos e tinham menor severidade da falência renal, comparados com pacientes que permaneceram oligúricos, apontando para o fato de que não foi a furosemida que alterou a história natural da IRA nestes pacientes, e sim a menor gravidade destes pacientes demonstrada pelo menor escore APACHE II²³.

O uso de diuréticos de alça em pacientes criticamente enfermos com IRA foi associado com um aumento no risco de morte e da não melhora da função renal, em um estudo de coorte. O aumento do risco ocorreu entre os pacientes que não responderam ao diurético. Tais achados podem ser consequência do efeito deletério direto dos agentes diuréticos ou do atraso na instituição de suporte renal, já que a furosemida melhora o manejo hídrico destes pacientes. O estudo sugere que a conversão do estado de oligúria para não-oligúria pode refletir a gravidade da doença, ao invés de uma favorável resposta à terapia. Na ausência de dados contraditórios de um experimento cego e randomizado, o referido estudo desencoraja o largo uso de diuréticos em pacientes criticamente enfermos ²⁶.

Ressalta-se que outros estudos observaram aumento do risco de IRA quando diuréticos são administrados antes da exposição a radiocontraste, aumentando a possibilidade de o diurético ser prejudicial em pacientes com IRA estabelecida.^{27, 28}

Embora a maior parte dos estudos clínicos relate um aumento no débito urinário como efeito do uso da furosemida em pacientes criticamente enfermos, é provável que estes pacientes que tiveram o seu débito urinário aumentado ao usar diurético de alça tenham uma forma menos severa de IRA, gerando uma sensação inadequada aos médicos assistentes de que tais drogas tenham sucesso terapêutico somente em aumentar o débito urinário destes pacientes. No entanto a administração profilática de diuréticos de alça em humanos não tem sido provada como protetora, e sim, ao contrário, deletéria, presumivelmente por que ocasiona distúrbio na autorregulação do fluxo sanguíneo renal e também na redistribuição córtico-medular protetora deste referido fluxo.¹⁰

IV. OBJETIVOS

IV.1 PRIMÁRIOS

Verificar a associação entre o uso de furosemida e o desenvolvimento de IRA.

Determinar a incidência de IRA na unidade de terapia intensiva do Hospital Calixto Midlej Filho, de Itabuna-BA.

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1 POPULAÇÃO

A população acessível deste estudo abrange os pacientes do Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-BA.

V.2 AMOSTRA

A amostra foi constituída por 132 pacientes admitidos consecutivamente entre janeiro de 2010 a janeiro de 2011 conforme os seguintes critérios de inclusão e exclusão a seguir:

V.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos consecutivamente entre janeiro de 2010 e janeiro de 2011, totalizando N= 344.

V.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos, inicialmente, os que não concordaram em participar do estudo e não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (N=12), os pacientes com permanência no CTI menor que 24 horas (N= 55), menor que 18 anos (N= 12), renais crônicos dependentes ou não de diálise (N= 19), IRA (N= 3), pacientes com creatinina basal > 1,2mg/dl (N= 48), aqueles pacientes com apenas uma dosagem de creatinina durante o internamento (N= 32), transplantado renal (N=0), dados faltantes (N=1), bem como aqueles com diagnóstico de morte encefálica nas primeiras 24 horas (N=2), totalizando N= 212 pacientes excluídos do total da amostra representando 61,63% dos pacientes incluídos no estudo.

V.3 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de coorte hospitalar, objetivando determinar a incidência de IRA e se o uso ou não de furosemida no CTI está associado a desenvolvimento de insuficiência renal aguda durante o período de internamento nesta unidade.

V.4 HIPÓTESES DO ESTUDO

V.4.1 Hipótese Alternativa

H1= O uso de furosemida se associa à alteração de função renal

V.4.2 Hipótese Nula

H0= O uso de furosemida não se associa à alteração de função renal.

V.5 DEFINIÇÃO DE IRA

A definição de IRA adotada pelo estudo foi a utilizada por Uchino e Metha, que estudaram os efeitos da furosemida em pacientes que desenvolveram IRA em unidade de terapia intensiva. A definição adotada pelo presente estudo considerou os seguintes critérios para diagnóstico de IRA:

- 1) Elevação absoluta da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ou $\geq 1,5$ - vezes a creatina sérica basal ou
- 2) Requerimento para terapia de substituição renal ou

3) Oligúria definida como débito urinário < 400ml em 24 h.^{8,14}

V.6 VARIÁVEIS DE INTERESSE

Os dados foram coletados no momento da admissão, diariamente, durante o internamento até alta hospitalar ou óbito, utilizando uma ficha padrão para a coleta dos dados (Anexo A) que foi elaborada pelos autores.

V.6.1 Variáveis independentes

As variáveis relevantes no momento da admissão foram idade, gênero, etnia, procedência, creatinina e potássio sérico prévio e basal, sumário de urina, se teve intervenção cirúrgica, escore de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, 2009)²² – sendo este avaliado através de suas variáveis, politraumatismo, insuficiência cardíaca, sepse/choque séptico ou não, presença de infecção, volume administrado ao dia, volume urinário/dia, medicações utilizadas e suas doses, pressão arterial média (método invasivo ou não), motivo do internamento.

Durante o acompanhamento, as variáveis de interesse consideradas foram: creatinina e potássio séricos pelo menos três vezes/semana, uso e doses de furosemida, dias de internamento, medidas de pressão arterial média (PAM), método invasivo ou não, débito urinário e volume administrado das 24 horas, uso de ventilação mecânica, sepse/ choque

séptico ou não, medicações potencialmente nefrotóxicas, como: anti-inflamatório não hormonal, antibióticos, antifúngicos, imunossupressores, antivirais, agentes quimioterápicos, contrastes iodados, outros diuréticos que não a furosemida, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, como também drogas vasoativas e contrastes iodados.

V.6.2 Variáveis dependentes

Foi considerado como variável dependente o desenvolvimento de IRA.

V.7 CÁLCULO DO N AMOSTRAL

A coorte foi classificada em dois grupos de acordo com o uso ou não de furosemida, tendo sido feito o cálculo do N amostral a partir de estudo piloto interino com N= 30. As frequências de IRA foram comparadas nos dois grupos, sendo aplicada a fórmula de Halperin

$$N = \frac{[ZA\sqrt{2(GM)(1-GM)} + ZB\sqrt{(GC)(1-GC)+(GT)(1-GT)}]^2}{(GC-GT)^2}$$

sendo encontrado um GM= 0,45; GC= 0,33; GT= 0,57.

Foi adotado um erro tipo α de 0,05 e um erro tipo β de 0,20 encontrando-se um N= 63 e 2N = 126.

V.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 17.0 para análise de dados. Estatística descritiva foi utilizada para determinar frequências; medidas de tendência central e medidas de dispersão relacionadas às características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes estudados. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto (percentagem válida) e as quantitativas expressas em médias \pm desvio padrão, desde que tenham distribuição normal. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o tipo de distribuição das diversas variáveis estudadas.

O teste de Qui-quadrado foi usado para comparar proporções e o teste T de Student para comparar médias, admitindo variáveis de distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparação de medianas de creatinina máxima, tempo de uso e dose de furosemida. Utilizamos o coeficiente de Spearman para verificar correlação entre dose total de furosemida e creatinina máxima.

As variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais basais que diferiram entre os grupos que fizeram uso ou não de furosemida com um p valor $< 0,10$ para os testes de Qui-quadrado e T de Student, foram inseridas na análise de regressão logística para identificar preditores de IRA. As variáveis sepse/ choque séptico, PAM na creatinina máxima também foram inseridas no modelo de regressão logística, visto que previamente descritas na literatura como preditoras de IRA em pacientes criticamente enfermos. O uso de furosemida também foi inserida no modelo de regressão logística por ser o fator em estudo. Foram pesquisadas interações no modelo de regressão logística multivariada.

V.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto antes do seu início passou pela aprovação do Comitê de Ética do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-BA, com número de protocolo 001.

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para obtenção dos dados dos pacientes ao longo do estudo. Este foi dado livremente, sem práticas de coação física, psíquica, moral ou enganosas impeditivas de livre manifestação da vontade pessoal (Anexo B).

Os princípios éticos que guiaram esta pesquisa são contemplados na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos, que afirma que todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

VI. RESULTADOS

Esta amostra foi constituída por 132 pacientes criticamente enfermos, tendo sido estimada a incidência de IRA em 55%; IC a 95% (46 – 64); N absoluto= 72.

Houve 27,30% (N=36) de óbitos em toda a amostra, sendo que a principal causa de morte foi SDMO, com 55,6% (N=20), seguido de choque séptico 19,40% (N=7), sepse 8,3% (N= 3), insuficiência respiratória 5,6% (N= 2); choque cardiogênico 5,6% (N= 2) acidente vascular cerebral 2,8% (N= 1); choque neurogênico 2,8% (N= 1).

As características demográficas, clínicas e laboratoriais basais de pacientes segundo o uso ou não de furosemida diferiram quando comparado os grupos quanto à idade, etnia, PAM, frequência cardíaca (FC), Pao₂/ Fio₂, hematócrito e Escore de Glasgow.

A média de idade em anos foi de 67,09 no grupo que usou furosemida *versus* 60,93 no grupo que não usou furosemida, sendo observado uma diferença estatística significativa entre os grupos. A etnia mais frequente foi negro com 67,24% (N= 39/58) no grupo que usou furosemida *versus* 85,13% (N= 63/74) no grupo que não usou furosemida, com diferença estatística significativa. A média da PAM em mmHg foi de 88,22±19,96 no grupo que usou furosemida *versus* 96,22±21,38 no grupo que não usou furosemida; demonstrando uma diferença estatística significativa entre os grupos. A média da FC foi maior no grupo que usou furosemida de 96,38±25,77 *versus* 84,35±20,21 no grupo que não usou furosemida; verificando uma diferença entre os grupos com diferença estatisticamente significativa. A média da relação PaO₂/ Fio₂ foi de 268,80± 108,59 no grupo que usou furosemida *versus* 322,75±137,13 no grupo que não usou furosemida; com diferença estatística significativa entre os grupos. A média do hematócrito foi de 32,58±5,14 no grupo que usou furosemida *versus* 36,26±9,30 no grupo que não usou furosemida, demonstrando significância estatística

significativa entre os grupos. A média do Escore de Glasgow foi de $11,54 \pm 3,32$ no grupo que usou furosemida *versus* $12,58 \pm 3,04$ no grupo que não usou furosemida, com diferença estatisticamente significativa. Todas as outras variáveis basais não diferiram entre o grupo que usou furosemida quando comparado ao grupo que não usou furosemida. (Tabela 1).

TABELA 1 - Características demográficas e clínico-laboratoriais basais de pacientes criticamente enfermos segundo uso ou não de furosemida (N = 132).

*Variável	Uso de furosemida (N= 58)	Não uso de furosemida (N= 74)	P valor
Idade em anos	67,09 ± 2,22	60,93 ± 1,88	0,03
Gênero			0,73
Feminino	32/ 58 (55%)	43/ 74 (58%)	
Masculino	26/58 (45%)	31/74 (42%)	
Etnia			0,015
Negro	39/ 58 (67,24%)	63/ 74 (85,13%)	
Não negro	19/ 58 (33%)	11/74 (14,86%)	
Procedência do paciente			0,62
Centro Cirúrgico	21/ 58 (36%)	24/ 74 (32%)	
Enfermaria	18/ 58 (31%)	22/ 74 (30%)	
Pronto Atendimento	12/ 58 (21%)	15/74 (20%)	
Outro hospital	05/ 58 (9%)	05/ 74 (7%)	
Hemodinâmica	02/ 58 (3%)	08/ 74 (11%)	
Creatinina sérica em mg/dl	0,88 ± 0,23	0,88 ± 0,23	0,85
¶K+ sérico mEq/L	3,94 ± 0,68	3,95 ± 0,80	0,98
Volume administrado em ml/24h	3530,12 ± 1815,03	3134,49 ± 1512,84	0,18
Volume urinário em ml/24h	1593,98 ± 975,64	1742,69 ± 1353,44	0,49
Sepse/ Choque séptico	15/ 58 (26%)	14/ 73 (19%)	0,36
Choque cardiogênico	1/58 (2%)	0/74 (0%)	0,26
Insuficiência Cardíaca	31/58 (53%)	30/74 (40%)	0,14
Diabetes Mellitus	21/58 (36%)	28/74 (38%)	0,85
Hipertensão arterial sistêmica	37/58 (64%)	51/74 (69%)	0,53
Cirurgia Eletiva	23/58 (40%)	25/73 (34%)	0,52
Cirurgia Emergência	5/58 (8%)	11/73 (15%)	0,26
Temperatura	35,92 ± 0,67	36,09 ± 0,84	0,21
« PAM mmHg	88,22±19,96	96,22±21,38	0,03
¶¶ FC	96,38±25,77	84,35±20,21	0,003
▪ FR	20,26±5,78	19,17±7,30	0,35
¶PaO2/FiO2	268,80± 108,59	322,75±137,13	0,02
» pH	7,38±0,10	7,4±0,09	0,22
▲ Na+ sérico mEq/L	142,17±4,45	137,5±23,43	0,14
Hematócrito %	32,58±5,14	36,26±9,30	0,008
Leucograma mm3	12747,62±7210,48	13708,09± 15716,85	0,67
Glasgow	11,54± 3,32	12,58± 3,04	0,09

*As variáveis contínuas estão expressas em média ± desvio padrão e as categóricas em percentagens válidas e N absoluto; ¶PaO2/ Fio2, pressão arterial de O2/fração de O2 inspirada; ¶¶ FC, frequência cardíaca; ▪ FR, frequência respiratória; » PH, potencial hidrogeniônico; ▲ Na+ sérico mEq/L, sódio; « PAM, pressão arterial média; ¶K+ sérico mEq/L, potássio.

O choque séptico foi preditor de IRA na análise univariada OR= 3,12; IC a 95% (1,36- 7,14), além do uso de furosemida com OR= 3,27; IC a 95% (1,57- 6,80) e idade com OR= 1,02; IC a 95% (1,00-1,04). (Tabela 2).

TABELA 2 - Fatores associados a desenvolvimento de IRA (N = 132). Análise de regressão logística univariada

Fator	Odds Ratio	(IC a 95%)
Idade	1,02	(1,00-1,04)
Etnia	0,9	(0,39-2,04)
¶PAMadm	1,0	(0,98-1,01)
¶PaO₂/FiO₂	1,0	(0,99-1,00)
▪ FC	1,0	(0,98-1,01)
Hematócrito	0,94	(0,88-0,99)
Glasgow	0,84	(0,74-0,96)
• PAM na Creatinina Max	0,98	(0,96-1,00)
Sepse/choque séptico	3,12	(1,36-7,14)
Uso de furosemida	3,27	(1,57-6,80)

¶PAMadm- pressão arterial média na admissão; ¶PaO₂/ Fio₂, pressão arterial de O₂/fração de O₂ inspirada; •PAM na creatinina máxima, pressão arterial média na creatinina máxima durante o internamento; ▪ FC, frequência cardíaca.

Foi encontrada interação entre sepse/ choque séptico para o desenvolvimento de IRA na análise de regressão logística multivariada com valor de $p < 0,001$. Em seguida a amostra foi subdividida em dois subgrupos a seguir: presença de sepse/ choque séptico e ausência de sepse/ choque séptico.

Quando considerados apenas aqueles pacientes sem sepse/choque séptico o uso de furosemida deixou de ter significância estatística para o desenvolvimento de IRA com OR= 2,1; IC a 95% (0,88- 5,02). Por outro lado, considerando-se o grupo de pacientes que desenvolveram sepse/choque séptico houve um aumento da OR para 5,5; IC a 95% (1,16- 26,02) de quem usou furosemida para desenvolvimento de IRA (Tabela 3).

Tabela 3 - Uso de furosemida e risco de IRA nos pacientes que desenvolveram ou não choque séptico durante o internamento.

Fator	Sepse/choque séptico (IC a 95%) (N= 38)	Sem Sepse/choque séptico (IC a 95%) (N= 94)
Uso de furosemida	OR = 5.5 (1.16-26.02)	OR = 2.1 (0.88-5.02)

Quando analisado o tempo médio em dias de uso de furosemida para desenvolvimento de IRA para aqueles pacientes que não tiveram sepse/choque séptico foi de 3,0; IIQ= 6,0 *versus* 1,0; IIQ= 3,0 para os pacientes que não tiveram IRA ($p= 0,04$). A dose total de furosemida naquelas pacientes que desenvolveram IRA e que não desenvolveram sepse/choque séptico foi de 120; IIQ= 360 *versus* 50; IIQ= 140 para os que não fizeram IRA ($p= 0,14$) (Tabela 4).

TABELA 4 - Tempo em uso (dias) e dose total de furosemida de acordo com o desenvolvimento de IRA em pacientes portadores de choque séptico ou não.

Fator		Sepse/choque séptico (N= 38)	Sem choque séptico (N= 94)
Tempo médio de uso de furosemida	IRA	4,0; IIQ= 6,5	3,0; IIQ= 6,0
	Não IRA	7,5; IIQ= 7,0	1,0; IIQ= 3,0
		P- 0,41	P- 0,04
Dose total de furosemida	IRA	220; IIQ= 270	120; IIQ= 360
	Não IRA	280; IIQ=240	50; IIQ= 140
		P- 0,52	P- 0,08

Houve moderada correlação entre a creatinina máxima durante o internamento e dose total de furosemida, mesmo considerando somente os pacientes que não desenvolveram sepse/choque séptico; $Rho= 0,46$; ($p= 0,007$). (Figura 1).

FIGURA 1 - Correlação de Spearman entre a creatinina máxima durante o internamento de pacientes criticamente enfermos segundo dose total de furosemida no subgrupo sem sepse/ choque séptico.

Quando comparadas as medianas das creatininas máximas entre os pacientes que desenvolveram sepse/choque séptico foi encontrado que as medianas da creatinina máxima foram significativamente maiores para os pacientes que usaram furosemida quando comparados aos que não usaram respectivamente (1,70; IIQ= 1,20 *versus* 1,25; IIQ= 0,58; $p= 0,04$) (figura 1). Quando comparadas as medianas das creatininas máximas entre os pacientes que não desenvolveram sepse/choque séptico foi observada uma significativa diferença entre o grupo de pacientes que usou furosemida em relação ao grupo que não usou respectivamente (1,10; IIQ= 0,30 *versus* 1,00; IIQ= 0,40; $p= 0,05$) (figura 2).

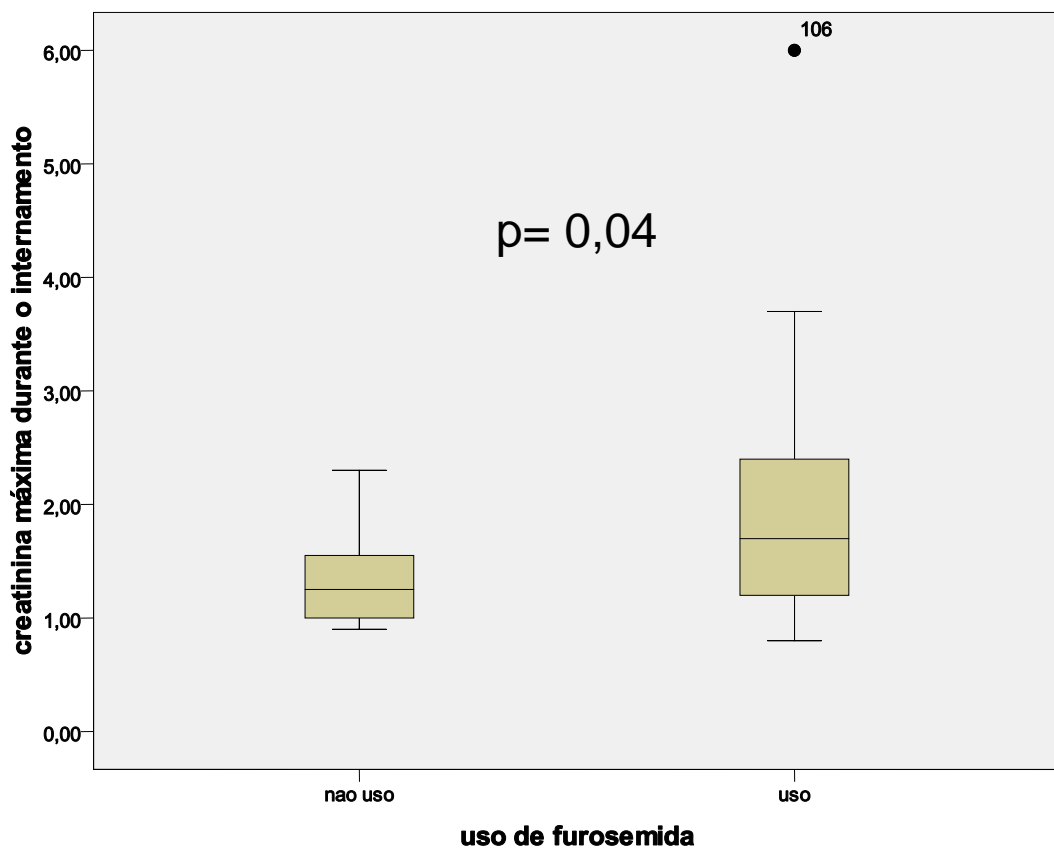


FIGURA 2 - Boxplots representando creatinina máxima (mg/dl) de acordo com o uso ou não de furosemida, entre aqueles que desenvolveram Sepse/choque séptico.

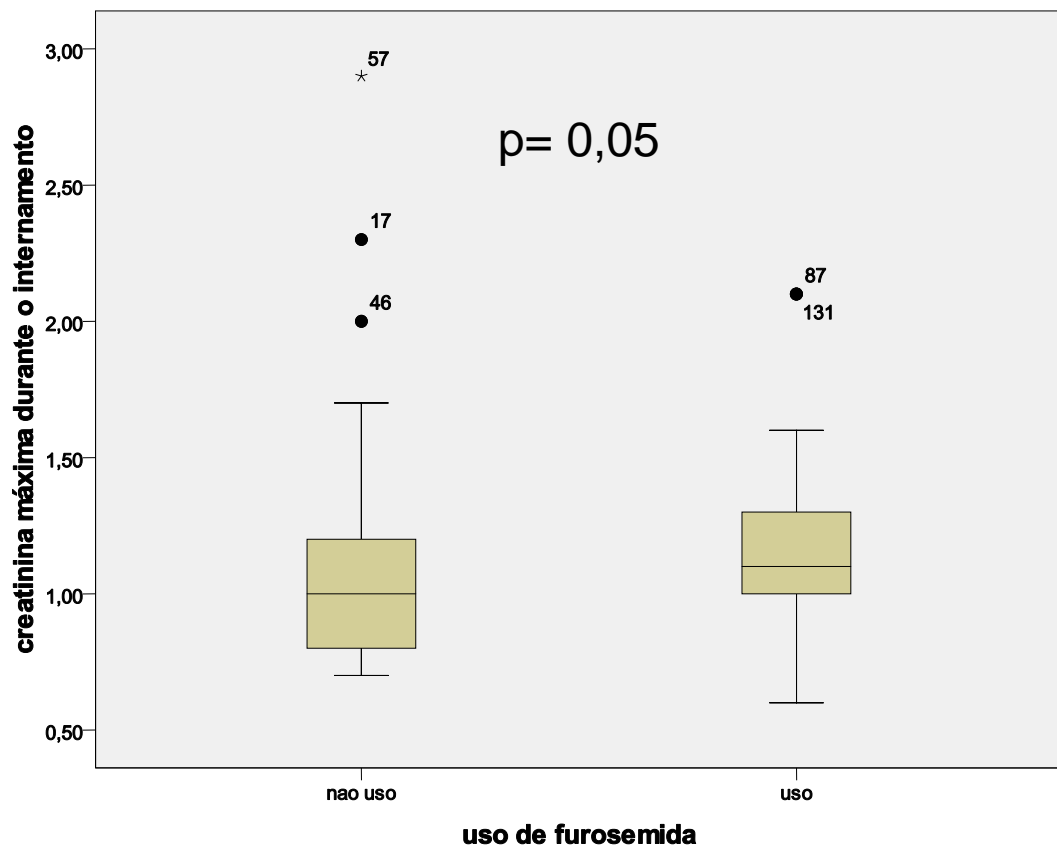


FIGURA 3 - Boxplots representando creatinina máxima (mg/dl) de acordo com o uso ou não de furosemida, entre aqueles que não desenvolveram sepse/choque séptico.

VII. DISCUSSÃO

A literatura científica tem demonstrado incidência de IRA em criticamente enfermos variando entre 30 e 67% a depender do critério utilizado para sua definição, sendo todos esses trabalhos conduzidos em países europeus e/ou norte americanos ^{17,20,29,30}, não diferindo da encontrada no presente estudo. Em nosso estado, não foram encontrados trabalhos publicados a respeito de incidência de IRA e sua associação com o uso de furosemida em adultos criticamente enfermos. Os resultados aqui apresentados são portanto inéditos regionalmente.

A mortalidade relatada na literatura varia consideravelmente a depender da definição adotada para IRA, como também das características da população estudada. A maioria dos estudos apontam para uma mortalidade em torno de 50% associada a IRA em unidade de terapia intensiva. Acredita-se que a mortalidade encontrada neste estudo foi menor do que a descrita na literatura devido à alta sensibilidade dos critérios de definição de IRA adotados no estudo, o que acaba por selecionar casos mais brandos de IRA.^{31,32,33}

O grupo que usou furosemida apresentou diferenças em suas características basais que podem funcionar como fator de confusão para a associação de causalidade entre a furosemida e o desenvolvimento de IRA. A não homogeneidade dos grupos é reflexo do desenho do estudo, porém optamos por estudo de coorte devido ao fato do nosso objetivo ser o de estimar a incidência de IRA e de verificar se a furosemida estava associada ao seu

desenvolvimento. No entanto, estas referidas variáveis foram incluídas na análise de regressão logística univariada e também multivariada visando eliminar possíveis vieses de confusão.

Foram encontrados como preditores de IRA na análise univariada a ocorrência de sepse/choque séptico e o uso de furosemida. A literatura enfatiza que a IRA em unidade de terapia intensiva é frequentemente multifatorial e se desenvolve através de uma combinação de fatores como hipovolemia, sepse, medicações e perturbações hemodinâmicas.^{17,34,35} A vasoconstricção intra-renal desencadeada pelo choque séptico, somada a hipovolemia resultante do uso de furosemida agiriam simultaneamente no sentido de um decréscimo na TFG.

Quando analisado somente o subgrupo com sepse/choque séptico, o uso de furosemida se associou a desenvolvimento de IRA inclusive com uma odds maior, sugerindo que a presença de sepse/choque séptico e o uso de furosemida teriam um sinergismo, aumentando o risco de desenvolvimento de IRA em pacientes criticamente enfermos.

A fisiopatologia da IRA na sepse inclui uma associação entre hipoperfusão e um status pró-inflamatório com insulto ao tecido renal subletal ou letal. Tal insulto é consequência direta ou indireta de toxinas bacterianas com hipoperfusão global ou regional, microtrombose, hipóxia, estresse oxidativo e disfunção endotelial.^{36,37,38,39}

Apesar de ser uma entidade ainda mal conhecida, reconhece-se que é imperativo manter um fluxo sanguíneo renal adequado na sepse com o intuito de evitar qualquer dano adicional ao tecido renal, mesmo admitindo que a lesão inicial não seja causada por isquemia. A principal ameaça ao fluxo sanguíneo renal na sepse é o baixo débito cardíaco tipicamente secundário a baixo volume efetivo intravascular e de pressão de perfusão renal.^{40,41} Neste sentido, O Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, recomenda que o volume extracelular e o débito cardíaco sejam adequadamente mantidos incluindo suporte pressórico e volêmico para obter uma média de PAM maior que 65mmHg e uma pressão

venosa central entre 8 a 12 mmHg.^{42,43,44} Foi demonstrado que uma precoce administração de fluídos, vasopressores, derivados de sangue e inotrópicos para manter uma saturação venosa central de oxigênio maior que 70% tem importante papel em termos de diminuição da mortalidade e também de redução de ocorrência de falência orgânica múltipla relacionada a sepse.⁴⁴

O suprimento sanguíneo renal fisiológico é bastante heterogêneo: aproximadamente 90% deste é direcionado para a córtex renal a qual desempenha funções como filtração glomerular e transporte tubular. A medula renal exerce a função de concentração urinária recebendo um suprimento sanguíneo de cerca de 10% do total. Essa perfusão heterogênea explica o porquê de, a despeito de um bom suprimento sanguíneo global, haver uma susceptibilidade maior à hipoperfusão e dano isquêmico nos segmentos tubulares localizados na medula renal a seguir: a *pars recta* do túbulo proximal (segmento S3) e o ramo ascendente da alça de Henle.^{45,46}

O tônus vascular intrarenal depende do equilíbrio entre sistemas vasoconstrictores (retentores de sal) a seguir: eixo simpático adrenal, sistema renina angiotensina aldosterona, arginina vasopressina e vasodilatadores (excretors de sal) a seguir: prostaglandinas vasodilatadoras, peptídeo atrial natriurético, cininas e óxido nítrico. Reduções no volume efetivo da artéria renal como ocorre, por exemplo, na hipovolemia, insuficiência cardíaca e sepsis provocam estimulação simpática e produção de angiotensina II, os quais promovem uma vasoconstrição preferencial na córtex renal resultando em uma redistribuição do fluxo sanguíneo renal para os néfrons profundos retentores de sal e para a medula vulnerável.^{47,48,49}

Algumas explicações podem ser levantadas para a presença de efeito deletério dos diuréticos na função renal neste contexto de pacientes criticamente enfermos e portadores de sepse/choque séptico: 1) Redução da pré-carga com vasoconstrição renal, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e estimulação simpática. Essa redução da pré-carga

não somente ocorre pelo aumento do débito urinário induzido pela furosemida, mas, também, por uma venodilatação mediada por prostaglandina.^{50,51} 2) Dobrowolski et al demonstraram um pronunciado decréscimo no fluxo sanguíneo medular, quando comparado ao cortical após a administração de furosemida. O efeito diferencial da furosemida sobre o fluxo sanguíneo cortical e medular intrarenal pode aumentar o risco de isquemia medular, favorecendo o desenvolvimento de NTA.^{42,43,44} Pode-se hipotetizar que a redução da pré-carga e redução do fluxo sanguíneo medular preferencial mediadas pela furosemida em pacientes portadores de sepse/ choque séptico possa ter sido a causa do aumento da odds naqueles pacientes que desenvolveram IRA na presença de sepse/ choque séptico quando comparado a amostra total (tabela 3).

Considerando apenas o grupo que não apresentou sepse/choque séptico a odds perdeu força e o intervalo de confiança deixou de ter significância estatística para a associação entre uso de furosemida e desenvolvimento de IRA. Apesar disso, o tempo médio de uso de furosemida e a sua dose total foram maiores naqueles que desenvolveram IRA quando comparado aos que não desenvolveram IRA, com significância estatística para o primeiro. A creatinina máxima durante o internamento teve uma moderada correlação com a dose total de furosemida no subgrupo que não apresentou sepse/choque séptico. A mediana da creatinina máxima naqueles que não desenvolveram sepse/choque séptico foi significativamente maior no grupo de pacientes que fez uso de furosemida quando comparado aos que não fizeram uso. Tais achados apontam para a necessidade de continuar sendo investigada uma associação entre o uso de furosemida e desenvolvimento de IRA também em pacientes sem sepse/ choque séptico.

O presente estudo contribui para o conhecimento atual à medida que estabelece que o uso de furosemida é fator de risco para o desenvolvimento de IRA em portadores de sepse/ choque séptico, uma condição clínica muito freqüente em pacientes criticamente enfermos.

Neste sentido, o seu uso deve ser desencorajado uma vez que poderá resultar em somação de danos ao rim agredido pela sepse/ choque séptico.^{50,51,52,53,54,55}

VIII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Durante a coleta de dados não houve possibilidade da dosagem da albumina sérica, por questões relacionadas à rotina do serviço. Como, também, não houve possibilidade de realizar Ultrassonografia de vias urinárias (USG) nestes pacientes, embora se saiba que a IRA obstrutiva contribua com apenas 5% para o desenvolvimento de IRA, segundo Uchino et al.⁸

Outra limitação diz respeito ao próprio desenho do estudo que não garantiu uma homogeneidade entre os grupos uso de furosemida e não uso de furosemida. Apenas um ensaio clínico randomizado poderia conseguir eliminar melhor estas diferenças entre os grupos e demonstrar de maneira inequívoca malefício ou benefício da furosemida na função renal. Porém, o estudo foi planejado para determinar incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, por essa razão adotamos um estudo de coorte hospitalar. Além disso foi utilizada análise de regressão logística univariada e multivariada para controle dos vieses de confusão.

Novos estudos observacionais e de ensaio clínico randomizado se tornam necessários no sentido de ratificar e tornar mais consistentes os achados do presente estudo.

Está em andamento o projeto *The SPARK Study*: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury, com o objetivo de avaliar o impacto da furosemida na IRA.⁵⁶

IX. CONCLUSÕES

- 1) A incidência de IRA encontrada foi de 55% com IC a 95% (46 – 64)
- 2) Uso de furosemida e sepse/choque séptico foram preditores para desenvolvimento de IRA na análise univariada.
- 3) Uso de furosemida em pacientes no subgrupo com sepse/choque séptico aumentou a chance de desenvolvimento de IRA quando comparado a amostra total.

X. ABSTRACT

Use of furosemide in critically ill patients: PROTECTION OR KIDNEY DAMAGE?

Background: Acute renal failure (ARF) is common in critically ill patients. Diuretics are used without evidence demonstrating a beneficial effect on renal function. **Objectives:** To determine the incidence of ARF in an intensive care unit (ICU) and verify the association between the use of furosemide and the development of ARF. **Methods:** This study was conducted in an ICU, Itabuna, Bahia. This is a hospital cohort in which 344 patients were consecutively enrolled from January 2010 to January 2011. 132 patients remained for analysis. The majority of the exclusions were related to a ICU discharge in the first 24h. Laboratorial sociodemographic and clinical data were collected until the development of ARF, medical discharge or patient death. SPSS 17.0 was used for statistical analysis. **Results:** The incidence of ARF was 55% (72/132) in the sample. In univariate analysis the use of furosemide and sepsis/septic shock were predictors of ARF (OR = 3.27, 95% CI: 1.57 to 6.80) and (OR = 3.12, CI 95%: 1.36 - 7.14). Analyzing the subgroup of patients with septic shock, the odds ratio of furosemide was 5.5, 95% CI (1.16 to 26.02) for development of ARF. Analyzing the subgroup of patients without septic shock the odds ratio of furosemide was 2.1 (0.88 to 5.02). **Conclusions:** Furosemide and septic shock were predictors of ARF in critically ill patients. The subgroup of patients who had septic shock had a greater chance of developing ARF associated with the use of furosemide compared to the subgroup that did not have septic shock

Keywords: ARF; critically ill patients; furosemide; septic shock.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006;333;786-790.
02. Hoste Eric AJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer Dirk de, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006;10:R73.
03. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, Ronco C, Shah SV. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nature clinical practice*. august 2007;vol.3 n.8.
04. Bucuvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(2):158-163.
05. Dennen Paula, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010;Vol.38,n.1.
06. Silva Jr GB da, Daher E de F, Mota RMS, Menezes FA. Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(5):257-63
07. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al: Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547–2553.
08. Uchino S, Doing GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.ST. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Critical Care Med* 2004;Vol.32,n.8.
09. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992;62:413–415.
10. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1416–1420.
11. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the

P.R.I.N.C.E study. Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:403–411.

12. Lassing A, Donner E, Grubhofer G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11:97-104.

13. Shilliday IR, Quinn KJ & Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 1997;12:2592–2596.

14. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Adeera Levin and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute Kidney injury. *Critical care*, 2007;vol.11,n.2. Acessado em 02 de dezembro de 2009.

15. Kelley MA, Parsons PE, Wilson KC. Predictive scoring systems for the severity of illness in the intensive care unit. *Last literature review version* 16.3: September 2008. This topic last updated: May 27, 2008.

16. Chirag R. Parikh; Prasad Devarajan. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;Vol.36,n.4(Suppl.)

17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–818.

18. Costa JAC; Vieira Neto OM, Moysés Neto M. Insuficiência renal aguda. *Medicina, Ribeirão Preto*, abr./dez.2003;36:307-324. Acessado em 02 de dezembro de 2009. <http://www.fmrp.usp.br/revista/2003/36n2e4/16insuficiencia_renal_aguda.pdf>.

19. Samimagham HR, KheirKhah S, Haghghi A, Najmi Z. Acute kidney Injuru in Intesive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Mortality rate. *Saudi J Kdney Dis Transpl* 2011;22(3):464-70.

20. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco Claudio. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2006; Vol.34.n.7:1913-1917.

21. Ravindra L. Mehta; Maria T. Pascual; Sharon Soroko; et al. *Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure*;2002.

22. Kwok M Ho, David J Sheridan. *Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure*.2006.

23. I. R. Shilliday, K. J. Quinn and M. E. Allison. *Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study*;1997.

24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *ControlClin Trials* 1996;17:1-12.

25. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol* 2005;58:894-901.

26. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Adeera Levin and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*, 2007;vol.11,n.2, 2007. Acessado em 02 de dezembro de 2009 <<http://www.ibge.gov.br/home/>>.
27. Davidman M, Olson P, Kohan J, Leither T, Kjellstrand C. Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med*. 1991;151:1809-1812.
28. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1997
29. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international* 2004; 66:1613–1621.
30. Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 2007;35:1837–1843.
31. Liano F et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in others settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S16-24.
32. De Mendonça A et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915-21.
33. Barretti P, Soares VA. Acute Renal failure: clinical outcome and causes of death. *Renal Failure* 1997;19:253-7.
34. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597–1605.
35. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, et al: Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24:808–814.
36. Bellomo R, Wan L, May C: Managing septic acute renal failure: “Fill and spill”? “squeeze and diurese”? or “block Bax to the max”? *Crit Care Resusc* 2004;6: 12–16.
37. Molitoris BA, Sandoval RM: Intravital multiphoton microscopy of dynamic renal processes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F1084–F1089.
38. Wu L, Gokden N, Mayeux PR: Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1807–1815.
39. Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, Jo SK, Star RA, Agarwal R, Molitoris BA: Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2188–2198, 2003
40. Langenberg C, Bellomo R, May CN, Egi M, Wan L, Morgera S: Renal vascular resistance in sepsis. *Nephron Physiol* 2006;104:1–11.
41. Molitoris BA. Renal blood flow in sepsis: a complex issue. *Crit Care* 2005;9: 327–328.
42. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM,

Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32: 858–873.

43. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355: 1699– 1713.

44. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345: 1368–1377.

45. Brezis M & Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *New England Journal of Medicine* 1995;332:647–655.

46. Sheridan AM & Bonventre JV. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Contributions to Nephrology* 2002;132:7–21.

47. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-891.

48. Evans RG, Madden AC, Denton KM. Diversity of responses of renal cortical and medullary blood flow to vasoconstrictors in conscious rabbits. *Acta Physiologica Scandinavica* 2000;169:297–308.

49. Guild SJ, Eppel GA, Malpas SC et al. Regional responsiveness of renal perfusion to activation of the renal nerves. *American Journal of Physiology, Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2002;283:R1177–R1186.

50. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology* 1994;84(supplement 2):115–123.

51. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997;96:1847–1852.

52. Dobrowolski L, Badzyska B, Sadowski J. Differential effect of frusemide on renal medullary and cortical blood flow in the anaesthetised rat. *Experimental Physiology* 2000;85:783–789.

53. Dobrowolski L, Badzyska B, Grzelec-Mojzesowicz M & Sadowski J. Renal vascular effects of frusemide in the rat: influence of salt loading and the role of angiotensin II. *Experimental Physiology* 2001;86:611–616.

54. Castrop H, Vitzthum H, Schumacher K et al. Low tonicity mediates a downregulation of cyclooxygenase-1 expression by furosemide in the rat renal papilla. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13:1136–1144.

55. Schetz M. Department of Intensive Care Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49, Leuven 3000, Belgium Should we use diuretics in acute renal failure? (Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology; 2004; vol.18,no.1, pp.75–89.

56. Bagshaw SM, Gibney RTN, McAlister FA, Bellomo R, Bagshaw et al. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials* 2010, 11:50.

XII. ANEXOS

ANEXO A: Instrumento de Coleta de Dados

EBMSP, Salvador – BA

Hospital Calixto Midlej Filho, Itabuna – BA

INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO 1 (na admissão)

Início da hospitalização ___/___/_____ DOM SEG TER QUA QUI SEX SÁB

Nº DO CASO _____

VENT. MECÂNICA: SIM NÃO

Registro do hospital _____

NÚMERO TOTAL DE HD: _____

ÓBITO/ ALTA ___/___/_____

Origem:

- () Enfermaria
- () Centro Cirúrgico
- () Pronto-atendimento
- () Hemodinâmica
- () Outro hospital

Características demográficas:

Idade - _____

Gênero - M () F ()

Etnia - Pardo () Branco () Negro ()

Características Laboratoriais:

Creat. Prévia - _____ Creat. Máxima - _____ Creatinina - _____
 Potássio - _____ PAM (Creat.Maxima) - _____

Sumário de Urina:

Proteinúria - _____ Cilindrúria - _____
 Hematúria - _____ Piúria - _____

MOTIVO DO INTERNAMENTO (DOENÇA)

Tempo para desenvolver IRA _____ **Tempo para necessidade de diálise** _____

Características Clínicas:

Presença de Comorbidades -

IRC - Sim () Não ()
 DM – Sim () Não ()
 HAS - Sim () Não ()
 Sepsis - Sim () Não ()
 Int. Cirúrgica - Sim () Não () Porte: _____
 Politraumatismo - Sim () Não ()
 Choque - Sim () Não () Qual: _____
 Hepatorenal - Sim () Não ()
 Infecção - Sim () Não () Foco: _____
 Cirrose - Sim () Não ()
 Cardiopatia - Sim () Não ()

Furosemida- _____ **Tempo uso Lasix** _____
Dose Total de LASIX _____ **Média Dose Lasix-** _____

Falências Orgânicas (individual)

Respiratória- Sim () Não ()

Cardíaca-	Sim ()	Não ()
Hepática-	Sim ()	Não ()
Hematológica-	Sim ()	Não ()
Sistema Nervoso Central-	Sim ()	Não ()
Gastrointestinal-	Sim ()	Não ()
Renal-	Sim ()	Não ()

Medicações em uso/dosagem:**Verificação diária de PAM (4 x dia)**

08 _____ 14 _____ 20 _____ 02 _____

PamS - _____

PamD - _____

Débito Urinário nas primeiras 24 horas _____

Volume Administrado nas primeiras 24 horas _____

Escore de APACHE II:

- Temperatura (grau C) - _____
- PAM (mmHg) - _____
- Frequência Cardíaca - _____
- Frequência Respiratória - _____
- A-aPO₂(FiO₂>50%) or PaO₂(FiO₂<50%) - _____
- pH ou HCO₃ (Arterial) - _____
- Na⁺ sérico (meq/l) - _____
- K⁺ sérico (meq/l) - _____
- Creatinina sérica com ou sem IRA- _____
- Hematócrito - _____
- Leucócitos (10³/£gl) - _____
- Glasgow – _____
- Idade (anos) - _____
- Doenças crônicas- 1) Biópsia hepática com cirrose; 2) ICC classe III; 3) DPOC severa; 4) Imunocomprometido.

ESCORE: _____

INSTRUMENTO 2 (no “follow up”)

Mês: _____

DATA - DOM SEG TER QUA QUI SEX SÁB 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31**CASO** - _____**Dia de Internamento** - _____**Características Laboratoriais:**

Creatinina - _____ Potássio - _____ Albumina - _____

Características Clínicas:**Furosemida/Dose** - Sim () Não ()

Necessidade de Diálise - Sim () Não ()

Número de Diálises necessárias - _____

Recuperação da função renal - Sim () Não ()

Verificação diária de PAM (4 x dia)

08 _____ 14 _____ 20 _____ 02 _____

PamS - _____**PamD** - _____**Medicações em uso potencialmente nefrotóxicas:**

Débito Urinário das 24 horas - _____

Volume de líquido administrado das 24 horas – _____

Falência Orgânica - _____

Falência Orgânica de Múltiplos Órgãos - _____

(Creatinina) Choque séptico - _____

Choque ã séptico - _____

(Creatinina) - _____

Óbito/Causa - Sim () Não () _____

Alta por melhora clínica - Sim () Não ()

ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(“Sujeitos experimentais”)

Título do Projeto: **Uso de furosemida em criticamente enfermos: proteção ou dano renal?**
Pesquisadores Responsáveis: Talita Machado Levi, Constança Margarida Sampaio Cruz
Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Nome do voluntário: _____ Idade: _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “**Uso de furosemida em criticamente enfermos: proteção ou dano renal?**”, de responsabilidade das pesquisadoras Talita Machado Levi e Constança Margarida Sampaio Cruz. O principal objetivo é Determinar a incidência de IRA e verificar a associação entre o uso de furosemida e o desenvolvimento de IRA na unidade de terapia intensiva do Hospital Calixto Midlej Filho, de Itabuna-BA. Sua recusa não acarretará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com as instituições envolvidas na pesquisa (Escola Bahiana de Medicina e Saúde e Hospital Calixto Midlej Filho). Essa pesquisa terá a duração de 1 ano, sendo que a qualquer momento você poderá desistir de sua participação e retirar seu consentimento. Caso aceite participar, dará uma enorme contribuição para o conhecimento científico. As informações que serão obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua identificação. Em caso de publicação dos resultados, esses dados serão identificados por um pseudônimo ou um número. Você receberá uma cópia deste documento assinado pelos pesquisadores. Nesta cópia também constarão os telefones dos pesquisadores envolvidos para qualquer tipo de esclarecimento.

Pesquisadores: Talita Machado Levi

Constança Margarida Sampaio Cruz

E-mail/ Telefone: talita_uesc@hotmail.com (73)8858-8733

Assinatura: _____

Declaro que entendi os objetivos da pesquisa, os procedimentos de minha participação e concordo em participar.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Itabuna, _____ de _____ de _____