

## INITIATION STRATEGIES FOR RENAL-REPLACEMENT THERAPY IN THE INTENSIVE CARE UNIT – AKIKI STUDY

Leticia Rosevics<sup>1</sup>, Maurício de Carvalho<sup>1</sup>;

### RESUMO

O início da terapia de substituição renal em pacientes de unidade de terapia intensiva se constitui em um caminho cheio de incertezas. Visando supri-las, o *trial* AKIKI através de um estudo não cego, prospectivo, multicêntrico, aberto, randomizado buscou avaliar terapia de substituição renal de início precoce versus retardar a mesma. Apesar do estudo pontuar alguns benefícios da terapia retardada, não houve significância estatística no desfecho primário de mortalidade em 60 dias entre os grupos.

**Descritores:** Diálise Renal. Unidades de Terapia Intensiva.

### ABSTRACT

The start of renal replacement therapy in intensive care unit patients constitutes a path full of uncertainties. Aiming to full fill them, the trial AKIKI, through a study not blind, prospective, multicenter, open, randomized evaluate early onset of renal replacement therapy versus delaying it. Although the study point out some benefits of delayed therapy, there was no statistical significance in the primary endpoint of mortality at 60 days between the groups.

**Keywords:** Renal Dialysis. Intensive Care Units.

1- Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Contato do Autor / Mail to:

Leticia Rosevics - ler4790@gmail.com

Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, Paraná. CEP 80060-900

## INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) constitui uma condição de importância ímpar, dada a sua prevalência nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e elevada morbimortalidade, tendo como pedra angular no tratamento a terapia de substituição renal (RRT).

Estudos anteriores sempre visaram avaliar qual a melhor terapia a ser utilizada, mas nunca qual o momento ideal de começá-la. Existem algumas evidências indiretas que sugerem que a terapia precoce poderia conferir maior sobrevida, mas deve-se levar em consideração se há maior sobrevida em pacientes que não receberam qualquer terapia e a associação de eventos adversos quando terapia instituída de forma precoce em pacientes com sepse.

A terapia precoce parece ter vantagens pois melhora o controle de fluidos e eletrólitos, promove a remoção de toxinas urêmicas e previne complicações, como hemorragia digestiva e encefalopatia metabólica. Já retardar a terapia não parece ter nenhum benefício *per se*, mas pode dar tempo para a estabilização clínica do paciente antes da RRT, além de evitar o uso da terapia, bem como seus riscos.

A fim de suprir tais incertezas o artigo visa comparar o início precoce com o retardamento da RRT em pacientes de UTI com IRA. Para tal foi considerada a classificação de estágios KDIGO para IRA, considerando-se o estágio 3: creatinina três vezes acima do habitual do paciente ou  $\geq 4,0$  mg/dl ou através da diurese,  $< 0,3$  ml/kg/h por  $\geq 24$ h ou anúria  $\geq 12$  horas.

## MÉTODOS

O artigo é não cego, prospectivo, multicêntrico, aberto, randomizado e foi patrocinado pelas instituições envolvidas, desenvolvendo-se em 31 UTI da França entre setembro de 2013 e janeiro de 2013. Foram desenvolvidas duas análises independentes. Um investigador de cada centro ficou responsável por inscrever pacientes, garantir a adesão ao protocolo, preencher o formulário do caso e relatório eletrônico. O primeiro autor foi responsável por verificar os dados de aderência ao protocolo, enquanto o segundo fez as análises estatísticas.

Os critérios de inclusão foram: ter mais de 18 anos, ter sido admitido em UTI com IRA por necrose tubular aguda em contexto isquêmico ou por injúria tóxica, ter recebidos cuidados intensivos (ventilação mecânica e droga vasoativa) e para a randomização deveriam ter um KDIGO 3.

Os pacientes excluídos eram aqueles com um BUN  $> 112$  mg/dl, potássio  $> 6$  mmol/L ou  $> 5,5$  mmol/L apesar de tratamento, pH  $< 7,15$  em acidose metabólica pura ( $\text{PaCO}_2 < 35$  mmHg) ou acidose mista ( $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg) sem possibilidade de aumento na ventilação

alveolar), edema agudo de pulmão por sobrecarga de fluidos por hipoxemia severa com fluxo de  $\text{O}_2 > 5\text{L}/\text{min}$  para manter saturação  $> 95\%$  ou  $\text{FiO}_2 > 50\%$  em pacientes em ventilação mecânica apesar de diurético. Esses mesmos critérios, clássicos para indicação de diálise, foram utilizados como indicação para RRT no grupo de pacientes alocados para início retardado de terapia.

A randomização se deu 1:1 via computador por blocos de variáveis e estratificada de acordo com o centro. Os pacientes entravam na randomização a partir de 5 horas do início da validação do estágio 3, considerando-se uma hora para o início da terapia naqueles alocados para início precoce.

A intervenção no grupo de intervenção precoce teve terapia iniciada o mais rápido possível assim que feita a randomização, em até 6 h após a documentação do estágio 3. No grupo de intervenção retardada a RRT foi iniciado na presença de alguma das alterações citadas ou oligúria/anúria por mais de 72 h após randomização. A escolha do método ficou a critério do local do estudo, seguindo os *guidelines* nacionais.

A descontinuação da terapia foi considerada se diurese espontânea  $\geq 500\text{ml}/24\text{h}$ , altamente recomendada se diurese  $\geq 1000\text{ml}/24\text{h}$  sem diurético ou  $\geq 2000\text{ml}/24\text{h}$  se diurético e mandatória se diuréticos suficientes para manter a queda da creatinina. O seu retorno foi instituído se diurese espontânea insuficiente para manter a queda da creatinina, se diurese diminuía de  $1000\text{ml}/24\text{h}$  sem diuréticos ou  $2000\text{ml}/24\text{h}$  com diuréticos.

O *follow-up* foi de 60 dias a partir da randomização objetivando como desfecho primário a sobrevida. Os desfechos secundários eram: receber terapia no protocolo retardado; dias de RRT; dias de ausência de cateter de diálise; dias sem VM/DVA entre a randomização e o dia 28; SOFA entre os dias 3-7; status vital no dia 28; tempo de permanência na UTI e no hospital; proporção de pacientes com suspensão ou retirada do tratamento; ocorrência de infecções nosocomiais; complicações potencialmente relacionadas a IRA ou a terapia. Outros desfechos: tempo entre randomização e início da terapia; tempo entre ocorrência de ao menos um critério de manutenção da terapia no grupo de início retardado e o real início; número sessões de terapia, e dependência da terapia entre os dias 28-60; dias de urina  $> 1000\text{ml}/24\text{h}$  para sem diurético e  $2000\text{ml}/24\text{h}$  com; necessidade RRT  $\geq 7$  dias; número transfusões de CH.

Para estatística do cálculo amostral esperava-se morte em 60 dias de 55%, 15% menor no grupo de tratamento retardado, a fim de ter um poder de 90% para mostrar a amostra calculada foi de 546 pacientes. Foram planejadas 2 análises, após 90 e 180 mortes, para manter 5% de erro tipo I a significância de cada análise foi ajustada, a fim de manter a força de 90% aumentou-se a amostra para 560 pacientes. Considerando-se uma perda de 10% o total amostral foi de 620 pacientes.

Os cálculos para o desfecho primário foram feitos a partir do método Kaplan-Meier, foi analisado em intenção para tratar e comparado entre os dois grupos com o uso de log-rank test. Outros preditores foram determinados pelo modelo de risco proporcional semiparamétrico de Cox. As variáveis categóricas foram analisadas pelo qui-quadrado ou teste de Fisher e as variáveis contínuas com Students t-test ou Wilcoxon test.

## RESULTADOS

Dos 5528 pacientes elegíveis, foram randomizados 620, com uma perda após a randomização ficaram 307 para o grupo de RRT retardado e 311 no precoce. Os grupos eram semelhantes entre si, com exceção da relação de protrombina menor no grupo tratamento retardado. Sepsis estava presente em 80% e 63% dos pacientes tinham exposição a agentes nefrotóxicos.

No grupo de tratamento precoce os pacientes receberam tratamento em média 2h após a randomização e 4,3h (2,7 - 5,9h) após a documentação de estágio 3 e 6 pacientes não receberam RRT. No grupo de tratamento retardado 51% receberam RRT; média de 57h (25 - 83h) após a randomização; a média de intervalo da ocorrência de ao menos 1 critério mandatório de RRT e a sua instituição foi de 4,7h (1,7 - 10h); 5 pacientes receberam RRT sem cumprir os critérios iniciais e nesse grupo as causas mais prevalentes de RRT foram persistência de oligúria/anúria > 72 h após a randomização e BUN  $\geq$  112mg/dl; houve maior número de alterações metabólicas.

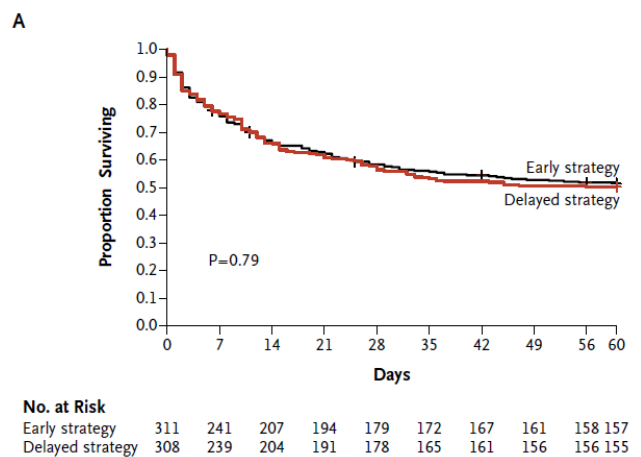
Quanto ao desfecho 99% dos pacientes fizeram *follow-up* de 60 dias observando-se 303 mortes até o dia 60 (150 no grupo precoce e 153 no retardado), obtendo-se mortalidade de 49,1% (IC 95%, 45,0 - 52,9), sem diferença estatística nos dois grupos, e mesmo ajustando as variáveis de acordo com centro ou prognóstico não houve alteração importante dos resultados. Em uma análise *post-hoc* entre pacientes que nunca receberam RRT versus os que receberam obteve-se mortalidade de 37,1% nos que nunca receberam RRT 48,5% no grupo terapia precoce e 61,8% no grupo terapia retardada, no entanto, deve-se observar a presença de um fator confusional, pacientes que nunca receberam terapia estavam menos doentes no início e os que receberam terapia retardada estavam mais gravemente enfermos, assim, a diferença na mortalidade fica sem diferença estatística após ajustar para a gravidade.

No grupo de tratamento retardado 61%, dos que ficaram vivos no dia 60, não receberam RRT; houve maior número de dias livre de RRT; maior número de diurese adequada com ausência de necessidade de RRT; menor taxa de infecções relacionadas a cateter e maior quantidade de sangramento digestivo por outra causa.

## DISCUSSÃO

A estratégia de retardar o início da RRT em pacientes críticos com IRA grave obteve necessidade de RRT em quase 50% dos casos. A mortalidade ao final dos 60 dias não diferiu entre os grupos.

O conhecimento sobre iniciação de RRT se baseia apenas em estudos observacionais. Meta-análises sugerem uma vantagem em sobrevida em terapia precoce, no entanto todos os pacientes receberam RRT e talvez retardar possa trazer algum benefício. Dois pequenos estudos realizados em único centro, controlados e randomizados, não acharam diferença em mortalidade, enquanto outros dois grandes estudos multicêntricos em



andamento têm resultados que podem corroborar com essa hipótese, pois um estudo piloto pois retardar a estratégia evitou a necessidade de RRT em uma considerável quantidade de pacientes.

**Gráfico 1: Curvas Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevivência da randomização ao dia 60. Adaptado de referência 1.**

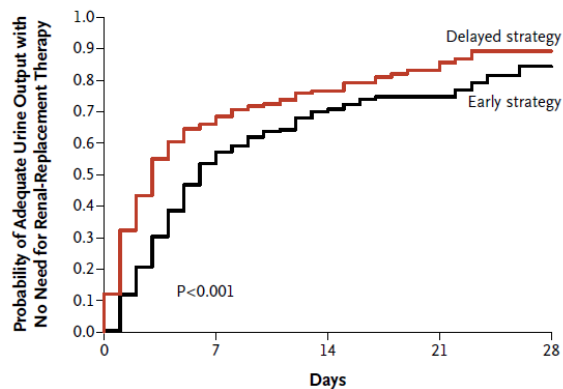
Apesar das duas curvas de sobrevivência serem similares o grupo retardado teve mais rápida recuperação da função renal e menos infecções relacionadas ao cateter. Existe a hipótese de que alterações sutis ou indetectáveis circulatórias possam aumentar a demora na recuperação renal no grupo precoce. O tempo de permanência na UTI e no hospital foi similar nos dois grupos, assim, deixar o tempo de recuperação renal não prolonga o tempo de permanência na UTI.

No entanto, os resultados não podem ser generalizados, mais de 50% pacientes receberam hemodiálise intermitente como primeiro método de escolha, e apenas 30% recebeu RRT contínua. Um estudo mostrou que não há diferença em mortalidade entre os métodos, no entanto alguns especialistas acreditam que há diferença pois há preocupação nos efeitos deletérios da hemodiálise intermitente em pacientes instáveis.

O estudo apresenta algumas limitações, a primeira delas, para o estudo ter um poder de 90% para distinguir a diferença estatística em mortalidade a amostra

calculada seria de mais de 70.000 pacientes. A segunda, apesar do estudo manter baixos níveis de ureia no sangue durante diálise, não foi utilizado a fórmula do Kt/V. O estudo não pode ser generalizado para os outros estágios KDIGO, pois foi feito com pacientes no estágio 3. Houve um efeito confundidor, assim os achados de maior mortalidade entre os pacientes que receberam RRT retardada não caracteriza um efeito deletério.

O estudo não sugere que *wait and see* é seguro para os pacientes, mas sim que uma vigilância cuidadosa



No. at Risk	
Early strategy	311      99      42      27      10
Delayed strategy	308      68      29      14      7

é mandatória, de modo que retardar a terapia permitiu a muitos pacientes recuperar da IRA.

**Gráfico 2:** Probabilidade de diurese, por ao menos 1 dia, > 1000ml/24h sem diurético ou 2000 ml/24h com diurético, não necessitando começar/retornar RRT por ao menos 7 dias, da randomização ao dia 28. *Adaptado de referência 1.*

## CONCLUSÃO

Ausência de significância estatística em mortalidade com estratégias precoces ou tardias de RRT.

## REFERÊNCIAS

- GAUDRY, Stéphane, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England Journal of Medicine*; 375:122-133. July 14, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603017