

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA: REVISÃO

ACUTE RENAL FAILURE: REVIEW

Claus Dieter Dummer¹, Elvino José G. de Barros²

RESUMO

A insuficiência renal aguda é um problema clínico freqüente em pacientes hospitalizados (5%), principalmente em unidades de terapia intensiva. Apesar dos avanços na medicina, a insuficiência renal aguda ainda está associada a uma mortalidade que pode variar de 50 a 80%. Esta revisão aborda os aspectos relevantes quanto ao diagnóstico, patogênese, prevenção e tratamento da insuficiência renal aguda.

Unitermos: Insuficiência renal aguda, patogênese, tratamento.

ABSTRACT

Acute renal failure is a common clinical problem in hospitalized patients (5%), particularly in intensive care units. Despite the advances in medical care, acute renal failure is still associated with a mortality rate ranging from 50 to 80%. This review discusses diagnosis, pathogenesis, prevention and treatment of acute renal failure.

Keywords: Acute renal failure, pathogenesis, therapy.

¹ Aluno, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Correspondência: Elvino J. Barros, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. E-mail:elvino@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela deterioração da função renal em um período que pode variar de horas a dias, resultando na incapacidade do rim de excretar os resíduos nitrogenados e de manter o balanço hidro-eletrolítico e ácido-básico (1).

Nas últimas décadas, grandes avanços foram obtidos no entendimento da fisiopatologia da IRA, que envolve uma complexa relação entre fatores hemodinâmicos renais, danos tubulares e processos inflamatórios.

Contudo, a heterogeneidade entre os pacientes e os processos patológicos que levam à IRA e a falta de controles e modelos experimentais adequados são barreiras para o desenvolvimento de estudos clínicos representativos (2).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Durante a Segunda Guerra Mundial, Baywaters & Beal descreveram o quadro clínico de pacientes que apresentaram perda aguda da função renal em consequência dos graves ferimentos de guerra (3). A perda de função renal, em geral reversível, era caracterizada por uma fase oligúrica, seguida de uma fase diurética 1 a 2 semanas após, até a recuperação completa da função renal (4). O termo utilizado para definir essa entidade foi o de necrose tubular aguda (NTA), devido às evidências histológicas encontradas nas autópsias.

Na clínica, os termos “necrose tubular aguda” e “insuficiência renal aguda” são freqüentemente usados como sinônimos. Contudo, em algumas circunstâncias, o uso de NTA para descrever a síndrome clínica da IRA é impróprio. Especificamente na IRA estabelecida, a presença de necrose tubular renal histologicamente ava-

liada é vista somente em algumas células tubulares renais e muitas vezes nem é detectada (5). Assim, NTA é um diagnóstico histológico (1).

A mortalidade pela IRA, naquela época, aproximava-se de 100%, pois a hemodiálise ainda não estava disponível. Esta foi utilizada pela primeira vez para tratamento da IRA em 1950, durante a Guerra da Coréia, levando a uma redução da mortalidade de 90 para 50% (6,7).

A incidência de IRA relacionada a ferimentos graves apresentou redução progressiva entre a Segunda Guerra Mundial, a Guerra da Coréia e a Guerra do Vietnã. Essa diferença foi atribuída, principalmente, à rápida recuperação da volemia desses pacientes (3).

EPIDEMIOLOGIA

A IRA ocorre em aproximadamente 5% das admissões hospitalares e em até 30% das admissões em unidades de terapia intensiva (UTI) (8). Ela é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade desses pacientes.

A porcentagem de pacientes com IRA que necessitam de diálise varia de 20 a 60% (9,10). Destes, menos de 25% necessitam de diálise por períodos prolongados, mostrando o caráter de reversibilidade dessa síndrome (11,12).

Esses elevados índices se dão não somente pela incidência de patologias agudas e por tratamentos agressivos em uma população com idade mais avançada, mas também pelo impacto de novas drogas nefrotóxicas, procedimentos e testes diagnósticos (13).

A mortalidade é de aproximadamente 7% nos pacientes admitidos nos hospitais com IRA pré-renal (14) e pode chegar a 80% nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos que evoluem com IRA (15,16). Na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, a mortalidade varia entre 80 e 90%.

Apesar dos avanços na terapia intensiva e nos métodos dialíticos, a mortalidade dos pacientes com IRA severa (principalmente de origem isquêmica) não apresentou uma redução nos últimos 50 anos (1). Isso se deve ao fato de que, atualmente, os pacientes em UTI apresentam uma IRA grave e, como já mencionado, formam uma população mais velha, que apresenta múltiplas comorbidades (13).

DEFINIÇÃO

Existe uma grande diversidade quanto à definição de IRA. Para exemplificar, em uma revisão de 26 estu-

dos sobre IRA em pós-operatórios, nenhum estudo usou a mesma definição de IRA (15).

Dessa forma, as definições comumente utilizadas incluem um aumento na creatinina sérica de $\geq 0,5$ mg/dL acima do valor basal, um aumento de mais de 50% acima do valor basal, uma redução do *clearance* de creatinina de 50% ou uma redução na função renal que resulta na necessidade de procedimento dialítico (16,17).

ETIOLOGIA

As causas de IRA podem ser categorizadas como pré-renais, intrínsecas e pós-renais. Das causas intrínsecas, que estão associadas à elevada morbimortalidade, 5% se devem a glomerulonefrites agudas, 10%, à nefrite intersticial, e 85%, à necrose tubular (50% isquêmica e 35% tóxica) (1).

O foco da atenção dessa revisão será a causa intrínseca (necrose tubular isquêmica ou tóxica), já que representa a maior porcentagem.

Considerando a etiologia isquêmica, os mecanismos de agressão envolvem fatores tubulares e vasculares (18). O que se sabe, nesse contexto, é que o glomérulo é morfológicamente normal (19). Tanto uma redução no fluxo sanguíneo renal, com conseqüente redução do suporte de oxigênio às células tubulares renais, quanto um aumento na demanda de oxigênio pelos túbulos renais são importantes fatores isquêmicos (19).

Anormalidades vasculares renais

Uma agressão isquêmica foi associada à perda de auto-regulação renal em modelos experimentais (20). Ao invés de ocorrer uma vasodilatação compensatória em decorrência da redução da pressão de perfusão renal, evidências apontam para uma vasoconstrição renal no rim isquêmico, associada a um aumento na resposta aos estímulos nervosos renais (20).

As anormalidades vasculares observadas no rim isquêmico estão relacionadas ao aumento citoplasmático do cálcio nas arteríolas aferentes do glomérulo (19). A observação de que os bloqueadores dos canais de cálcio intra-renal podem reverter a perda dessa auto-regulação dá suporte à função patogênica do aumento do cálcio citoplasmático. O acúmulo do cálcio mitocondrial também foi reduzido com a administração de bloqueadores dos canais de cálcio (21,22). A toxicidade e disfunção do enxerto renal cadavérico, associadas ao uso da ciclosporina, também foram atenuadas com o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio (23).

A congestão da medular externa renal é outra marca da isquemia renal aguda (19). Essa congestão

pode piorar a hipóxia relativa na medular externa, no segmento S3 dos túbulos proximais e no ramo ascendente espesso da alça de Henle (24). *Upregulation* de moléculas de adesão foram implicadas nesta congestão medular.

A isquemia renal aguda também está associada a dano endotelial, em parte pelo aumento da agressão oxidante. Essa possibilidade encontra suporte na observação de que leucócitos ativados pioram a agressão isquêmica. Essa agressão oxidante leva a uma redução na óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e nas prostaglandinas vasodilatadoras, aumentando, com isso, os efeitos de agentes vasopressores presentes na IRA sobre a vasoconstrição renal (25,26).

Vasodilatadores renais, que fazem com que o fluxo sanguíneo renal volte ao normal, em modelos experimentais e humanos com IRA estabelecida, não mostraram aumento na taxa de filtração glomerular (TFG).

Nos últimos anos, a atenção maior está sendo dada aos túbulos renais (19).

ANORMALIDADES TUBULARES

A IRA é caracterizada pela disfunção tubular com redução na reabsorção de água e sódio, associada com a descamação e excreção de células proximais tubulares (borda em escova) e de células epiteliais tubulares (1).

A membrana basolateral dos túbulos proximais contém as subunidades da Na^+/K^+ -ATPase, que estão ligadas ao citoesqueleto de actina pela anquirina e espectrina. Isso forma um complexo metabolicamente estável (27). Essas duas últimas servem de substrato para as proteases da cisteína (calpains), ativadas pelo cálcio citoplasmático livre elevado, decorrente da isquemia. As calpains também são ativadas pela redução da calpastatina, que é um inibidor celular endógeno da ativação das calpains, através da ação da caspase-3 (envolvida com apoptose) (28). Essas calpains são responsáveis pelo rompimento do citoesqueleto, isto é, pela destruição do ancoramento da Na^+/K^+ -ATPase na membrana basocelular. Estudos *in vitro* usando anoxia química revelaram anormalidades no citoesqueleto dos túbulos proximais, acarretando a translocação da bomba Na^+/K^+ -ATPase da membrana basolateral para a apical (29). Essa translocação pode explicar a redução na reabsorção tubular de sódio e o aumento na fração de excreção de sódio na IRA.

Pela agressão isquêmica, as células tubulares morrem através de duas maneiras: apoptose e necrose.

A apoptose é a morte celular através de um caminho bioquímico, geneticamente determinado, caracterizado morfológicamente por contração celular, mem-

brana plasmática com vesículas, cromatina condensada e fragmentação nuclear (30,31). Nos estágios finais, a célula se desintegra em múltiplos corpos apoptóticos, que são fragmentos de cromatina circundados por algum citoplasma (30,31). As células e corpos apoptóticos são rapidamente fagocitados e destruídos por células vizinhas, sem induzir inflamação ou dano tecidual aos tecidos circunjacentes (32,33).

A necrose ocorre somente em resposta a eventos patológicos, sendo caracterizada por perda precoce da integridade da membrana plasmática, liberação de componentes citoplasmáticos e inflamação nos tecidos vizinhos (31).

Ainda não é possível determinar a contribuição relativa de cada uma dessas formas de perda das células tubulares renais na IRA, especialmente na NTA (34).

Nos exames patológicos de rins pós-isquêmicos, as células necróticas são mais proeminentes que as apoptóticas. As razões para esse achado podem ser: primeiro, o tamanho menor das células e dos fragmentos apoptóticos pode contribuir, pois, sendo menores, são facilmente removidos por fagocitose (1-3 h) (34). As células necróticas podem estar presentes por dias (34). Segundo, para a apoptose, a célula necessita gastar energia, sendo que a adenosina trifosfato (ATP) está reduzida à agressão isquêmica celular. Por último, o ATP mantém estável um canal na membrana celular sensível à glicina, chamado "canal da morte", que, quando aberto, está relacionado ao processo de necrose celular.

A apoptose passa a ser mais importante após algum tempo da agressão inicial, através da expressão de elementos pró-apoptóticos, como, por exemplo, as caspases.

Estudos demonstram que mudanças na guanosina trifosfato (GTP) celular, bem como nas reservas de ATP, apresentam importante papel na maneira como a célula morre. Primeiramente, Dagher (35,36) demonstrou que a isquemia causa depleção de GTP e ATP em cultura de células tubulares. Após, o mesmo autor (36) mostrou que a depleção seletiva do ATP causa necrose, enquanto a GTP, sem depleção significativa do ATP, induz apoptose nas células tubulares renais. Os mecanismos presentes nos diferentes tipos de morte celular envolvendo ATP e GTP ainda necessitam ser elucidados.

As caspases, já citadas anteriormente, são proteases da cisteína e fazem parte da cascata apoptótica (30,37,38). São ativadas por insultos isquêmicos e tóxicos, demonstrados em cultura de células tubulares renais (39-42) e *in vivo* (28,43,44). A inibição das caspases melhora a lesão renal decorrente da isquemia-reperfusão (45). Isso foi demonstrado também em outros órgãos, como coração, fígado e cérebro (46,47).

Os assim chamados "receptores da morte", repre-

sentados principalmente pelo CD95 (Fas) e pelo receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR-1), além do seu papel na regulação normal de sistema imune (48), podem levar à apoptose no rim e outros órgãos, pela ligação do FasL e TNF- α aos respectivos receptores citados acima, ativando uma das caspases, no caso, a 8 (49,50). Os túbulos renais constitucionalmente expressam o Fas e o TNFR-1 (51,52) e, normalmente, são resistentes à indução da apoptose pelo FasL e TNF- α . Contudo, quando os túbulos renais são expostos a citocinas inflamatórias (51) ou à depleção de ATP, as células tubulares tornam-se suscetíveis à apoptose mediada pelo Fas e pelo TNF- α .

OBSTRUÇÃO TUBULAR

As células da membrana da borda em escova e os debris celulares podem ser responsáveis pela obstrução da porção distal dos néfrons. A dissecação de néfrons mostrou cilindros obstrutivos nos túbulos distais e ductos coletores (53). Isso pode explicar os túbulos renais proximais dilatados encontrados nas biópsias de rins com IRA. Esses cilindros são compostos pela proteína de Tamm-Horsfall (PTH). A PTH é secretada nos fluidos tubulares como um monômero, mas transformada posteriormente em um polímero com a textura de um gel, devido à elevada concentração de sódio nos néfrons distais (54). Assim, cria-se um ambiente propício para a formação de cilindros distais constituídos por células viáveis, apoptóticas, necróticas e matriz extracelular (54). Não está claro que, isoladamente, a obstrução por cilindros pode ser responsável pela redução da TFG (19).

BACKLEAK

Com a redução da reabsorção do sódio nos túbulos proximais, este será oferecido em maior quantidade à mácula densa, e, dessa forma, será ativado um mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular, reduzindo a TFG (55).

A perda da barreira celular túbulo-epitelial e/ou das junções entre as células viáveis (56) na IRA pode levar a um escape de filtrado glomerular de volta à circulação.

Vale lembrar que o extenso grau de dano tubular nos modelos experimentais que demonstram *backleak* de fluido tubular raramente é observado em humanos com IRA (57).

A combinação desses dois últimos fatores (obstrução tubular e *backleak*) pode explicar a drástica redução na TGF na IRA (19).

INFLAMAÇÃO

Existe evidência substancial para o envolvimento inflamatório na patogênese da redução da TFG na agressão isquêmica renal aguda. A óxido nítrico sintase induzível (iNOS) contribui para a agressão tubular na IRA. A hipóxia nos túbulos proximais leva a um aumento da liberação do óxido nítrico (ON) (58) e da expressão da iNOS (59). Também se mostrou que o ON, quando ligado à espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS), produz peroxinitrito, que causa dano tubular durante a isquemia (60,61). O efeito da eNOS na arteríola aferente do glomérulo é protetor contra a agressão isquêmica. Além disso, a função protetora de eNOS vascular pode ser mais importante que a ação deletéria da iNOS no nível tubular durante a isquemia renal (19). A base dessa conclusão está em estudo experimental com ratos (62).

NEFROTOXICIDADE

Antiinflamatórios

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) podem induzir dois tipos de IRA: hemodinamicamente mediada e nefrite intersticial.

A primeira está diretamente relacionada à redução da síntese de prostaglandina induzida pelos AINE. As prostaglandinas renais (prostaciclina e prostaglandina E2) são vasodilatadoras. Contudo, não desempenham um papel principal na regulação hemodinâmica em indivíduos normais. Em determinadas circunstâncias, como idade avançada e suas comorbidades associadas (63), doenças glomerulares, insuficiência renal, hipercalemia, insuficiência cardíaca, cirrose e hipovolemia, a secreção desses hormônios está aumentada, na tentativa de preservar o fluxo sanguíneo renal e a TFG. Dessa forma, a inibição da síntese dessas prostaglandinas pelos AINE pode levar a uma isquemia renal reversível, redução da pressão hidráulica glomerular e IRA (64-66). A elevação da creatinina ocorre de 3 a 7 dias após o início do tratamento. Os inibidores seletivos COX-2 também podem precipitar IRA em certos pacientes (67,68). A frequência com que isso ocorre, quando comparados com AINE não-seletivos, é desconhecida.

Já a nefrite intersticial aguda induzida pelos AINE, seletivos ou não, tem como possível causa a inibição da ciclooxigenase. Essa inibição resulta na conversão do ácido araquidônico em leucotrienos, que podem ativar as células T *helper*. A recuperação espontânea geralmente ocorre em semanas a meses após o tratamento ser

suspensão (69,70). Não há evidência significativa de que o uso de corticosteróides é benéfico nesses casos.

Pode ocorrer, ainda, um quadro de síndrome nefrótica por lesão mínima (69-71). A provável causa é a liberação de linfocinas tóxicas das células T ativadas.

Aminoglicosídeos

Antibióticos como os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados no tratamento das infecções graves por bactérias gram-negativas. Contudo, esses antibióticos causam lesão às células tubulares renais. O acúmulo nos túbulos leva à concentração renal excessivamente maior quando comparado no nível sérico e tecidual. Os fatores de risco para a nefrotoxicidade incluem altas doses, cursos prolongados, repetidos, idade avançada, sexo feminino, hipovolemia, hipocalcemia, insuficiências renal e hepática prévias (17).

Um estudo, bem conduzido, comparando dose única com três doses diárias de gentamicina, mostrou que ambos os esquemas foram semelhantes quanto à eficácia. Contudo, no esquema de dose única diária, a nefrotoxicidade foi menor (72).

Contraste radiológico

A nefropatia do contraste é uma causa comum de IRA em pacientes hospitalizados que são submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos com uso de contraste radiológico endovenoso (73). A incidência depende muito da população em questão. Os pacientes de maior risco são os diabéticos e os que apresentam perda de função renal prévia. A IRA relacionada ao uso do contraste radiológico endovenoso está associada com elevada morbimortalidade (74).

Nos últimos três anos, o interesse pelo uso da N-acetilcisteína (NAC) na prevenção da nefropatia do contraste vem crescendo (75). Estudos iniciais mostraram redução na incidência de nefropatia com o uso da NAC (76). Estudos subsequentes mostraram resultados variados (77). Recentemente, um grande estudo confirmou o efeito benéfico do uso desse agente (78). Atualmente, a NAC está sendo recomendada rotineiramente como terapia preventiva, juntamente com contraste de baixa osmolaridade e hidratação endovenosa, em pacientes com função renal reduzida (79).

Contudo, os achados de uma recente meta-análise não suportam o uso rotineiro da NAC na prevenção da nefropatia do contraste (80). Outra revisão sistemática encontrou resultados estatísticos fracamente significativos e recomenda novos estudos randomizados (81).

Anfotericina B

A anfotericina B há muito vem sendo utilizada como agente de primeira escolha para tratamento de infecções fúngicas graves. Contudo, é uma substância com potencial risco nefrotóxico (82). A sua nefrotoxicidade é caracterizada por uma IRA não-oligúrica devido à NTA. Frequentemente, é acompanhada de hipocalcemia e hipomagnesemia (82). Alguns estudos estão disponíveis, avaliando os fatores de risco envolvidos na IRA pela anfotericina (83). Um estudo recente, realizado por Luber (83), indicou que fatores de risco independentes são a dose cumulativa e outras substâncias nefrotóxicas (ciclosporina) usadas concomitantemente com a anfotericina. Em outro estudo, conduzido por Fisher (84), os fatores de risco independentes para a nefrotoxicidade da anfotericina incluíam dose, peso do paciente, uso de diuréticos e creatinina anormal. Drogas menos nefrotóxicas, como as preparações lipossomais da anfotericina (85), apresentam um limitador, que é seu elevado custo.

Diagnóstico

A história e o exame físico muitas vezes revelam a causa da IRA. A revisão do prontuário do paciente pode fornecer informações esclarecedoras, auxiliando o diagnóstico, como episódios de hipotensão, uso de drogas nefrotóxicas e contrastes radiológicos.

Porém, uma questão fundamental reside no diagnóstico precoce da vasoconstrição renal, antes da ocorrência da disfunção tubular, para prevenir a progressão para a IRA estabelecida.

Dessa forma, vários testes têm sido utilizados, como o desafio hídrico, que nesses pacientes pode acarretar sobrecarga de volume, congestão pulmonar, hipóxia, necessidade prematura de ventilação mecânica e hemodiálise; a avaliação do sedimento e da bioquímica urinária, com a pesquisa de cilindros granulosos, eosinofília, osmolaridade urinária e fração de excreção de sódio; e, ainda, a relação uréia/creatinina plasmática e o eco-Doppler renal.

Muitos desses testes podem sofrer a interferência do uso de drogas, do estado nutricional, da idade e de outras patologias associadas.

Marcadores radiológicos/não-radiológicos e a ressonância nuclear magnética vêm sendo utilizados como novas técnicas para o diagnóstico e estudo da IRA. Ainda, a microscopia fluorescente com dois fótons vem surgindo como uma ferramenta poderosa para descrever vários processos fisiológicos e patológicos em animais vivos no nível subcelular (86), como na apoptose. Tais processos foram bem documentados por Dagher (2).

Diversos biomarcadores têm sido propostos para o diagnóstico precoce da IRA, e muitos ainda estão sob investigação (19). Como menciona Bonventre (87), no momento, não existe marcador equivalente à troponina para a cardiopatia isquêmica na IRA. Podemos citar como exemplos a *kidney injury molecule-1* (KIM-1) (88), a interleucina 8 (89) e as enzimas tubulares (89). Aqui, fatores como custo/benefício e disponibilidade de marcadores sensíveis para monitoramento de sua efetividade são os maiores entraves.

A KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana tipo 1 que está supra-regulada na regeneração pós-isquêmica de rins de ratos (87). Outros estudos mostraram que a KIM-1 também é um indicador de IRA por cisplatina, ácido fólico e S-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-l-cisteína (TFEC). É encontrada em níveis elevados na urina de pacientes com IRA de etiologia isquêmica, quando comparada a outras causas de IRA e doença renal crônica. Está expressa nas células epiteliais tubulares proximais de pacientes com NTA. Não há sua expressão em rins humanos normais, o que leva a concluir que esta glicoproteína é um marcador de dano aos tecidos renais (87).

Fica claro que se faz necessário o desenvolvimento de processos para a detecção precoce da IRA, que sejam baratos e facilmente aplicáveis e, dessa forma, possibilitem intervenções efetivas, capazes de prevenir ou reduzir o curso da lesão renal aguda.

Prevenção e tratamento

Fluidos, hematócrito e saturação venosa de O₂

É de grande importância a otimização hemodinâmica (pressão arterial média acima de 65 mmHg) e do volume intravascular efetivo na prevenção e tratamento da IRA. Contudo, a natureza dos fluidos (cristalóides ou colóides) e os alvos ideais a serem alcançados para a recuperação volumétrica continuam sendo um capítulo a ser solucionado.

Apesar de não existirem estudos com suficiente poder estatístico comparando cristalóides e colóides sintéticos, duas meta-análises avaliando o risco absoluto de morte evidenciaram ausência de diferença em uma e aumento de 4% na mortalidade com o uso de colóides em outra.

Outra meta-análise (Cochrane) não evidenciou redução no risco de morte com o uso de colóides (sintéticos e albumina), quando comparado com o de cristalóides (90).

Uma meta-análise feita pelo Cochrane Injuries Group encontrou uma mortalidade 64% maior associada ao uso de albumina em pacientes de UTI, quando comparado com o uso de cristalóides (91). Contudo,

outro estudo, também comparando o uso de cristalóides e albumina, após 28 dias, não encontrou diferença no desfecho entre os pacientes (92).

Ambos, cristalóides e albumina, podem ser usados. Contudo, considerando que a albumina tem alto custo de produção e pode desencadear reações de hipersensibilidade e possibilitar a transmissão viral, os cristalóides devem ser a primeira opção na reposição de volume dos pacientes criticamente enfermos (4).

Quanto à saturação venosa de oxigênio, esta deve atingir valores acima de 70%. A manutenção de um hematócrito acima de 30% contribuiu para esse objetivo (93).

Glicocorticóides

Um recente estudo, avaliando o uso de hidrocortisona (50 mg 6/6 h) em pacientes com choque séptico, mostrou uma redução na mortalidade quando comparado com o uso de placebo (94). Não foram relatados os resultados quanto à função renal, mas chamam a atenção quanto à associação da IRA com o choque séptico (38% em pacientes com culturas negativas e 51% em pacientes com culturas positivas) (95).

Vasopressores

O uso da norepinefrina é preferível ao da dopamina na tentativa de restaurar a pressão arterial e o fluxo sanguíneo renal sem comprometimento da função renal, principalmente em pacientes sépticos, caracterizados por uma vasodilatação sistêmica e por uma perda da auto-regulação renal (96).

Contudo, recente artigo (93) publicado discorda quanto ao uso da norepinefrina, sendo favorável ao uso da vasopressina. Justifica pelo fato da vasopressina promover uma vasoconstrição da arteríola aferente e, conseqüentemente, aumentar a pressão de filtração e a TFG.

Uma revisão sistemática conduzida por Katz (8) mostrou não existirem evidências suficientes na literatura que suportem o uso rotineiro da dopamina em baixas doses (dopa renal) como opção para a proteção da função renal na sépsis grave ou choque séptico. Ainda, a dopamina pode precipitar complicações metabólicas e cardiovasculares sérias nos pacientes criticamente enfermos (96).

Diuréticos

Apesar do seu uso disseminado, apenas alguns pequenos estudos avaliaram o papel dos diuréticos de alça na IRA estabelecida (96). Na ausência de estudos

multicêntricos e randomizados, doses elevadas de diuréticos de alça devem ser usadas com cautela em pacientes graves com IRA (96). Nos pacientes com oligúria sustentada e em uso de altas doses de diuréticos, o mesmo deve ser retirado. Nos pacientes que respondem ao uso de diuréticos, estes devem ser usados de forma contínua, devido à sua maior efetividade e menor toxicidade, quando comparados com as doses em bolus (97).

Tratamentos específicos

Entre os tratamentos específicos com anti-TNF- α , inibidores do fator de ativação plaquetário, inibidores da óxido nítrico sintase, antagonistas endoteliais, inibidores do metabolismo do ácido araquidônico, peptídeo natriurético, inibidores da adesão leucocitária e inibidores da coagulação, somente este último, representado pela proteína C ativada, mostrou sucesso terapêutico. Isso se deve à combinação de efeitos na coagulação, fibrinólise e inflamação. Ela pode reduzir a coagulação intravascular disseminada e os trombos microvasculares (93). A proteína C ativada é o primeiro agente biológico aprovado pelo Food and Drug Administration para o tratamento da sépsis (98) em pacientes com APACHE ≥ 25 .

A regeneração das células tubulares renais após a IRA está na dependência da participação dos fatores de crescimento. Destes, podemos citar o *epidermal growth factor* e o *insulin-like growth factor*. Em modelos experimentais de lesão renal, a expressão desses fatores e o número de seus receptores estão aumentados. Sua administração em ratos com isquemia renal sustentou a recuperação da função renal e reduziu a mortalidade (99-101). Contudo, estudos clínicos não conseguiram reproduzir esses achados (102,103).

Os potenciais tratamentos para a IRA são desanimadores no momento. Isso se deve provavelmente a três fatores: primeiro, os modelos animais (oclusão das artérias renais) não são adequados para estudo da NTA em humanos, superestimando-se o fator hemodinâmico; segundo, a IRA é multifatorial em pacientes gravemente enfermos, resultando da combinação de isquemia, sépsis, drogas e contrastes nefrotóxicos; terceiro, os modelos experimentais administram as drogas antes da agressão renal, uma conveniência raramente possível nos pacientes graves (96).

Insulinoterapia

O controle rigoroso da glicemia resulta em uma significativa redução da mortalidade e da necessidade de diálise na IRA. Essa afirmação foi confirmada por

um estudo randomizado com 1.485 pacientes, comparando uso da insulina para o rígido controle da glicemia (80-110 mg/dL) com tratamento convencional, isto é, uso da insulina somente se a glicemia exceder 215 mg/dL, na tentativa de manter a glicemia entre 180 e 220 mg/dL. O grupo com o controle rigoroso apresentou menor mortalidade (4,6 versus 8%, $p < 0,04$), e a necessidade de hemodiálise foi 41% menor (104).

Novos estudos sugerem a manutenção de uma glicemia até 145 mg/dL (105).

Tratamento dialítico

Apesar da preferência de muitos médicos pela hemodiálise contínua ao invés da intermitente, em pacientes graves, com sobrecarga de volume e instabilidade cardiovascular, não há evidência conclusiva que sustente a superioridade de uma das técnicas (96,106). Os estudos comparativos têm se mostrado metodologicamente falhos ou não mostram diferença significativa nos desfechos (96).

Atualmente, uma opção razoável é a escolha do método de acordo com a disponibilidade técnica e os recursos humanos, bem como as características individuais do paciente. Muitos consideram as técnicas como complementares e não como competitivas (96).

A diálise peritoneal deve ser utilizada somente se outros métodos dialíticos não estiverem disponíveis (4).

Remoção extracorpórea de mediadores inflamatórios

Muitos estudos têm relatado a retirada de mediadores inflamatórios através da hemodiálise contínua (107). As citocinas são removidas principalmente por adsorção, que é limitada pela rápida saturação das membranas do dialisador (108). A maioria dos estudos não demonstra uma redução sustentada na concentração plasmática das citocinas com a hemodiálise contínua (107). Além disso, há uma remoção equivalente de inibidores inflamatórios (108). O fato de a eliminação simultânea de citocinas antiinflamatórias poder anular o efeito benéfico da remoção dos mediadores inflamatórios segue controverso. Muitas estratégias, incluindo a combinação de filtração plasmática com adsorção, vêm sendo testadas com a finalidade de melhorar a remoção dos mediadores inflamatórios, através do uso de membranas altamente permeáveis e elevada taxa de ultrafiltração (> 2 L/h). No momento, não fica claro quais os mediadores devem ser removidos e em que momento e condições esse processo pode trazer vantagens para os pacientes. Ainda, qualquer tentativa de

aumentar substancialmente a remoção não-específica de mediadores pode depletar o paciente de nutrientes valiosos, como a albumina, hormônios, vitaminas e antibióticos, ocasionando efeitos deletérios.

CONCLUSÃO

Nesses últimos anos, apesar dos conhecimentos adquiridos sobre a IRA, a incidência nos pacientes hospitalizados e a mortalidade relacionada permanecem elevadas. Contudo, o futuro mostra-se promissor quanto à possibilidade de diagnósticos precoces e intervenções efetivas. Dessa forma, seremos capazes de prevenir ou abreviar o curso da IRA e, conseqüentemente, reduzir sua mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1448-60.
2. Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2188-98.
3. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*. 1941;1:427-32.
4. Dudley C. Maximizing renal preservation in acute renal failure. *BJU Int*. 2004;94(8):1202-6.
5. Racusen LC, Nast CC. Renal histopathology, urine cytology, and cytopathology in acute renal failure. In: Schrier RW, editor. *Atlas of diseases of the kidney*. Philadelphia: Blackwell Science. 1999. Pp. 1-9, 12.
6. Teschan PE, Post RS, Smith LH Jr, et al. Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. I. Clinical characteristics. *Am J Med*. 1955;18(2):172-86.
7. Smith LH Jr, Post RS, Teschan PE, et al. Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. II. Management, use of an artificial kidney, prognosis. *Am J Med*. 1955;18(2):187-98.
8. Katz DV, Troster EJ, Vaz FA. [Dopamine and kidney in sepsis: a systematic review]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):317-25.
9. Liano F, Garcia-Martin F, Gallego A, et al. Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: a forward analysis of 228 cases. *Nephron*. 1989;51(3):307-13.
10. Pascual J, Orofino L, Liano F, et al. Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(1):25-30.
11. Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ. Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med*. 1991;19(1):8-11.
12. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74(2):243-8.
13. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA*. 2003;289(6):747-51.
14. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(2):191-8.
15. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg*. 1994;78(1):143-9.
16. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(6):1489-95.
17. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*. 1984;100(3):352-7.
18. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *J Nephrol*. 1999;12 Suppl 2:S142-51.
19. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114(1):5-14.
20. Conger JD, Robinette JB, Schrier RW. Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest*. 1988;82(2):532-7.
21. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW. Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest*. 1984;74(5):1830-41.
22. Arnold PE, Van Putten VJ, Lumlertgul D, Burke TJ, Schrier RW. Adenine nucleotide metabolism and mitochondrial Ca^{2+} transport following renal ischemia. *Am J Physiol*. 1986;250(2 Pt 2):F357-63.
23. Neumayer HH, Wagner K. Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem: outcome of two prospective, randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 10:S170-7.
24. Mason J, Torhorst J, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int*. 1984;26(3):283-93.

25. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2002;30(5 Suppl):S235-40.
26. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest*. 1989;83(1):336-42.
27. Edelstein C, Schrier R. The role of calpain in renal proximal tubular and hepatocyte injury. In: Wang KKW, Yuen PW, editor. *Calpain: pharmacology and toxicology of calcium-dependent protease*. Philadelphia: Taylor & Francis; 1999. Pp. 307-29.
28. Shi Y, Melnikov VY, Schrier RW, Edelstein CL. Downregulation of the calpain inhibitor protein calpastatin by caspases during renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;279(3):F509-17.
29. Molitoris BA, Chan LK, Shapiro JI, Conger JD, Falk SA. Loss of epithelial polarity: a novel hypothesis for reduced proximal tubule Na⁺ transport following ischemic injury. *J Membr Biol*. 1989;107(2):119-27.
30. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770-6.
31. Levine JS, Lieberthal W. Terminal pathways to cell death. In: Molitoris BA, Finn WF, editors. *Acute renal failure*. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. Pp. 30-59.
32. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 2000;407(6805):784-8.
33. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest*. 2002;109(1):41-50.
34. Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(3):301-8.
35. Kelly KJ, Plotkin Z, Dagher PC. Guanosine supplementation reduces apoptosis and protects renal function in the setting of ischemic injury. *J Clin Invest*. 2001;108(9):1291-8.
36. Dagher PC. Modeling ischemia in vitro: selective depletion of adenine and guanine nucleotide pools. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(4):C1270-7.
37. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*. 1998;281(5381):1312-6.
38. Garcia-Calvo M, Peterson EP, Leiting B, Ruel R, Nicholson DW, Thornberry NA. Inhibition of human caspases by peptide-based and macromolecular inhibitors. *J Biol Chem*. 1998;273(49):32608-13.
39. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int*. 1999;56(4):1295-8.
40. Hortelano S, Castilla M, Torres AM, Tejedor A, Bosca L. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(12):2315-23.
41. van de Water B, Tijdens IB, Verbrugge A, et al. Cleavage of the actin-capping protein alpha -adducin at Asp-Asp-Ser-Asp633-Ala by caspase-3 is preceded by its phosphorylation on serine 726 in cisplatin-induced apoptosis of renal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25805-13.
42. Kaushal GP, Kaushal V, Hong X, Shah SV. Role and regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to renal tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 2001;60(5):1726-36.
43. Daemen MA, de Vries B, van't Veer C, Wolfs TG, Buurman WA. Apoptosis and chemokine induction after renal ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 2001;71(7):1007-11.
44. Sano K, Fujigaki Y, Miyaji T, et al. Role of apoptosis in uranyl acetate-induced acute renal failure and acquired resistance to uranyl acetate. *Kidney Int*. 2000;57(4):1560-70.
45. Daemen MA, van 't Veer C, Denecker G, et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest*. 1999;104(5):541-9.
46. Mocanu MM, Baxter GF, Yellon DM. Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *Br J Pharmacol*. 2000;130(2):197-200.
47. Cursio R, Gugenheim J, Ricci JE, et al. A caspase inhibitor fully protects rats against lethal normothermic liver ischemia by inhibition of liver apoptosis. *Faseb J*. 1999;13(2):253-61.
48. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:217-45.
49. Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*. 2000;407(6805):789-95.
50. Chou JJ, Li H, Salvesen GS, Yuan J, Wagner G. Solution structure of BID, an intracellular amplifier of apoptotic signaling. *Cell*. 1999;96(5):615-24.
51. Lorz C, Ortiz A, Justo P, et al. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(7):1266-77.
52. Meldrum KK, Meldrum DR, Hile KL, et al. p38 MAPK mediates renal tubular cell TNF-alpha production and TNF-alpha-dependent apoptosis during simulated ischemia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;281(2):C563-70.

53. Oliver J, MacDowell M, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest.* 1951;30(12:1):1307-439.
54. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Edelstein CL, Schrier RW. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. *Kidney Int.* 2001;59(3):932-40.
55. Schnermann J, Homer W. Smith Award lecture. The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiological relevance. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1681-94.
56. Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH. Ischemia-induced loss of epithelial polarity. Role of the tight junction. *J Clin Invest.* 1989;84(4):1334-9.
57. Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 1041-70.
58. Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(5):1691-5.
59. Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS. In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest.* 1996;97(10):2377-83.
60. Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(13):6770-4.
61. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Nemenoff RA, Ling H, Edelstein CL, Schrier RW. Effect of nitric oxide donors on renal tubular epithelial cell-matrix adhesion. *Kidney Int.* 1999;55(6):2281-8.
62. Atanasova I, Burke TJ, McMurtry IF, Schrier RW. Nitric oxide synthase inhibition and acute renal ischemia: effect on systemic hemodynamics and mortality. *Ren Fail.* 1995;17(4):389-403.
63. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7:25-9.
64. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ, 2nd. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (1). *N Engl J Med.* 1988;319(11):689-98.
65. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987;32(1):1-12.
66. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
67. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):937-40.
68. Dunn MJ. Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):976-7.
69. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol.* 1984;4(1):1-6.
70. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563-72.
71. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis.* 1989;13(2):127-30.
72. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet.* 1993;341(8841):335-9.
73. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):177-82.
74. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103(5):368-75.
75. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med.* 2000;343(3):210-2.
76. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343(3):180-4.
77. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62(6):2202-7.
78. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(5):553-8.
79. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA.* 2003;289(5):606-8.
80. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):761-9.
81. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic

- review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(4):1366-74.
82. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis.* 1998;26(2):334-8.
83. Lubner AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(2):267-71.
84. Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, McKeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for Amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med.* 1989;87(5):547-52.
85. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs.* 1998;55(4):585-612.
86. Denk W, Strickler JH, Webb WW. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science.* 1990;248(4951):73-6.
87. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2199-210.
88. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
89. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):405-14.
90. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000567.
91. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ.* 1998;317(7153):235-40.
92. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
93. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004;351(2):159-69.
94. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7):862-71.
95. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-23.
96. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(3):792-805.
97. Martin SJ, Danziger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med.* 1994;22(8):1323-9.
98. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1027-30.
99. Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, Messina JM, Galvao C. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 1989;84(6):1757-61.
100. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2281-7.
101. Hirschberg R, Ding H. Mechanisms of insulin-like growth factor-I-induced accelerated recovery in experimental ischemic acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24(4):211-9.
102. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(6):2423-32.
103. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB. Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol.* 1997;272(2 Pt 2):F257-9.
104. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
105. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290(15):2041-7.
106. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):875-85.
107. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med.* 1999;25(9):903-10.
108. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):846-53.