



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Conrado Lysandro Rodrigues Gomes

**Epidemiologia da injúria renal aguda dialítica no Rio de Janeiro:
um grande centro urbano em um país em desenvolvimento**

Rio de Janeiro

2021

Conrado Lysandro Rodrigues Gomes

**Epidemiologia da injúria renal aguda dialítica no Rio de Janeiro:
um grande centro urbano em um país em desenvolvimento**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuna

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G633 Gomes, Conrado Lysandro Rodrigues.
Epidemiologia da injúria renal aguda dialítica no Rio de Janeiro: um grande centro urbano em um país em desenvolvimento / Conrado Lysandro Rodrigues Gomes – 2020.
145f.

Orientador: Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuna

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Rins – Doenças - Teses. 2. Nefropatias - Teses. 3. Epidemiologia - Teses. 4. Diálise - Teses. 5. Injúria Renal Aguda. I. Suassuna, José Hermógenes Rocco. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.61

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Conrado Lysandro Rodrigues Gomes

**Epidemiologia da injúria renal aguda dialítica no Rio de Janeiro:
um grande centro urbano em um país em desenvolvimento**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 07 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuna (Orientador)

Faculdade de Medicina - UERJ

Prof. Dr. Frederico Ruzany

Faculdade de Medicina - UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves

Faculdade de Medicina - UERJ

Prof.^a Dra. Elizabeth Regina Maccariello

Instituto D'or de Pesquisa e Ensino

Prof. Dr. Miguel Luis Graciano

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Aos pacientes e familiares que padeceram ou se recuperam desta grave enfermidade e permitiram que conhecimento científico fosse gerado a partir de uma situação limite e grave da vida real.

AGRADECIMENTOS

À minha querida esposa, Eveline de Lima Maia, não tenho palavras para descrever meu agradecimento, pelo companheirismo, pelo incentivo, compreensão e paciência com toda a carga de trabalho ao longo dos últimos anos. Aos meus filhos, Miguel e Davi, meu amor incondicional. À minha mãe, *in memoriam*. A minha família, pelo suporte e incentivo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuana, fonte de inspiração pelo profissional, professor, mestre e amigo que é. Obrigado pela oportunidade.

À colega Thais Lira Cleto Yamane, companheira de estrada, dividindo angústias e descobertas nesse caminho da pós-graduação.

Aos colegas do Hospital Universitário Pedro Ernesto e Hospital Federal dos Servidores do Estado, locais que me enchem de orgulho. Obrigado a todos pela compreensão dos períodos que precisei me afastar para cursos e finalização da tese.

Aos professores do curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), minha gratidão pelo acolhimento no curso e todos os ensinamentos aprendidos.

Aos professores do curso de bioestatística do Instituto de Medicina Social da UERJ, Professores Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon e Washington Leite Junger, pelo brilhante curso que abriu minha mente para a estatística.

Aos professores membros da banca de qualificação, Elizabeth Regina Maccariello, Miguel Luis Graciano e Denizar Viana, pela avaliação inicial e orientações valiosas. Ao professor Frederico Ruzany, mestre de muitas gerações de nefrologistas, por fazer parte da banca, pelo apoio e participação.

A Deus, por tudo.

RESUMO

GOMES, Conrado Lysandro Rodrigues. **Epidemiologia da injúria renal aguda dialítica no Rio de Janeiro: um grande centro urbano em um país em desenvolvimento.** 2021. 145f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A injúria renal aguda (IRA) é uma condição complexa, com grande amplitude de apresentações, desde alterações pequenas na função renal até a falência orgânica grave. Apresenta mortalidade significativa, que aumenta de acordo com a gravidade da apresentação e alcança mais de 50% de mortalidade no espectro mais grave, ou seja, quando surge a necessidade de suporte renal artificial (SRA). No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, existe uma carência marcante de dados epidemiológicos dessa condição. Este estudo propõe uma análise abrangente e inédita da epidemiologia da IRA dialítica, quando há necessidade do SRA, utilizando uma grande base de dados – o NefroWeb[®] – em pacientes atendidos em 170 hospitais e instalações médicas, privadas e públicas, no Rio de Janeiro. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a coorte do estudo foi composta por 17.158 pacientes pediátricos e adultos, analisados por um período de onze anos (2002–2012). Os dados foram analisados por modelos de regressão logística hierárquica e regressão de Cox de efeitos mistos para comparação de sobrevivência entre estratos de idade, entre grupos etiológicos e entre diferentes tipos de hospital e de indicadores socioeconômicos. Foram produzidos três manuscritos que exploraram as seguintes questões; a) descrever de forma abrangente a epidemiologia de IRA em um centro urbano de um país emergente, explorando fatores de risco, apresentação clínica e desfechos; b) descrever de forma aprofundada os diagnósticos associados a IRA, estratificando por faixas etárias; c) descrever diferenças entre os tipos de hospital (público vs. privado) e o impacto dos indicadores socioeconômicos na mortalidade. Um quarto manuscrito foi produzido, propondo uma revisão sistemática da literatura sobre a IRA pediátrica. Em conjunto, os achados apontam para uma doença grave, com alta taxa de mortalidade (71,6%), sendo maior nos extremos de idade. A IRA foi adquirida principalmente em hospital (72,6%), ocorreu predominantemente no centro de terapia intensiva (CTI) (84,9%) e foi associada à falência de múltiplos órgãos. A mediana de idade foi de 75 anos, variando desde recém-nascidos a centenários. A pneumonia adquirida na comunidade foi o diagnóstico de admissão mais frequente (23,8%), e a sepse foi a principal causa precipitante (72,1%). Após etiologias infecciosas, o grupo de etiologias cardiovasculares dominou o cenário. Desfechos ruins se associaram a idade, ventilação mecânica, suporte de vasopressor, disfunção hepática, síndrome cardiorrenal tipo 1, número de falências orgânicas, sepse na admissão, sepse tardia, o escore de Charlson e admissão na UTI. A IRA adquirida na comunidade, sexo masculino e doença renal crônica pré-existente foram associados a melhor desfecho. Apesar da diferença significativa entre as características socioeconômicas entre os pacientes atendidos em hospitais privados e públicos, não houve diferença significativa na mortalidade, sendo essa determinada primariamente pelos fatores já citados. Nosso estudo adiciona informações robustas sobre a epidemiologia do mundo real da IRA dialítica em uma região metropolitana de um país emergente, com consideráveis detalhes clínicos. Na coorte estudada, o fenótipo da IRA apresentou mais semelhança com o dos países de alta renda, em oposição ao padrão tradicionalmente associado a países em desenvolvimento.

Palavras-chave: Injúria renal aguda. Diálise. Epidemiologia. Indicadores socioeconômicos. Mortalidade.

ABSTRACT

GOMES, Conrado Lysandro Rodrigues. **Epidemiology of Dialysis-requiring Acute Kidney Injury in Rio de Janeiro: a large urban center in a developing country.** 2021. 145f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Acute kidney injury (AKI) is a complex condition with a wide range of presentations, ranging from minor changes in renal function to severe organ failure. AKI is associated with significant mortality, which increases with the severity of the presentation and reaches mortality above 50% in the most severe spectrum when there is an indication for artificial renal support (ARS). As in other developing countries, there is a marked lack of epidemiological data on this condition in Brazil. This study proposes a comprehensive and unprecedented analysis of the epidemiology of dialysis-requiring AKI, when ARS is required, using an extensive database – NefroWeb® – in patients treated in 170 Rio de Janeiro's private and public hospitals and medical facilities. The study cohort comprises 17,158 pediatric and adult patients, analyzed over eleven years (2002–2012). We analyzed the data by hierarchical logistic regression models and mixed-effects Cox regression to compare survival between age strata, etiological groups, and different hospital administrations and socioeconomic indicators. We produced three manuscripts that explored the following issues; a) comprehensively describe the epidemiology of AKI in an urban center of an emerging country, exploring risk factors, clinical presentation, and outcomes; b) in-depth description of the diagnoses associated with AKI, stratifying by age groups; c) describe differences between types of the hospital (public vs. private) and the impact of socioeconomic indicators on mortality. A systematic review on AKI epidemiology in pediatrics was the fourth manuscript produced. Altogether, the findings point to severe disease, with high mortality rates (71.6%) being higher in the extremes of age. AKI was mainly hospital-acquired (72.6%), occurred predominantly in the intensive care unit (ICU) (84.9%), and was associated with multiple organ failure. The median age was 75 years, ranging from newborns to centenarians. Community-acquired pneumonia was the most frequent admission diagnosis (23.8%), and sepsis was the leading precipitating cause (72.1%). After infectious etiologies, the cardiovascular etiologies group dominated the scenario. Poor outcomes were associated with age, mechanical ventilation, vasopressor support, liver dysfunction, type 1 cardiorenal syndrome, number of organ failures, admission sepsis, later sepsis, the Charlson score, and ICU admission. Community-acquired AKI, male gender, and pre-existing chronic kidney disease were associated with better outcomes. Despite the significant difference between socioeconomic characteristics between patients treated in private and public hospitals, there was no significant difference in mortality, primarily determined by the factors already mentioned. Our study adds vital information on the real-world epidemiology of dialytic AKI, with considerable clinical detail. In the studied cohort, the AKI phenotype was more similar to high-income countries than the pattern traditionally associated with developing countries.

Keywords: Acute kidney injury. Dialysis. Epidemiology. Socioeconomic indicators. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Sistemas classificatórios de IRA	14
Figura 1 -	Impactos na prevalência, mortalidade, tempo de internação e custos, de diferentes definições em IRA em uma coorte de 9.205 pacientes	17
Figura 2 –	Distribuição das incidências de IRA mundialmente	20
Quadro 2 –	Limitações e soluções dos sistemas de classificação atuais de IRA	21
Figura 3 –	Mortalidade bruta associada a IRA nas ultimas 6 décadas	23
Quadro 3 –	Diferenças da IRA de acordo com a renda do país	26
Figura 4 -	Fluxograma do estudo	32
Figura 5 -	Distribuição dos hospitais	41
Figura 6 –	Distribuição dos hospitais e clinicas por cidade no Estado do Rio de Janeiro	41
Figura 7 –	Distribuição geográfica dos pacientes no estado e município do Rio de Janeiro	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos epidemiológicos em IRA na era antes das definições sistematizadas	16
Tabela 2 – Exemplos de estudos empregando critérios sistematizados de IRA	19
Tabela 3 – Estudos epidemiológicos usando grandes bases nacionais de dados administrativas	23
Tabela 4 – Estudos brasileiros recentes em IRA com número de participantes maior que 500	28
Tabela 5 – Distribuição dos hospitais privados e públicos do estudo	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACKD	Acute-on-chronic kidney diseases
AIC	Critérios de Akaike
AKIN	<i>Acute Kidney Disease Network</i>
BEST	<i>Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney</i>
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças
Cr	Creatinina
CTI	Centro de terapia intensiva
DF	Distrito Federal
DMOS	Disfunção múltipla de órgãos e sistemas
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
DU	Débito urinário
ECC	Escore de cronicidade de Charlson
ECE	Escore de cronicidade de Elixhauser
eTFG	Taxa de filtração glomerular estimada
EUA	Estados Unidos da América
FDR	<i>False discovery rate</i>
HDI	Hemodiálise convencional intermitente
HDP	Hemodiálise prolongada
HDP-C	Hemodiálise prolongada – modo contínuo
HR	<i>hazard ratios</i>
IC	Intervalo de confiança
IDHM	Índice de desenvolvimento humano municipal
IRA	Injúria renal aguda
IRA-D	IRA dialítica
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Diseases</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NIS	<i>National Inpatient Sample</i>
NR	Não reportado
NTA	Necrose tubular aguda

OR	<i>Odds ratios</i>
PE	Pernambuco
pmp	Pacientes por milhão
PO	Pós-operatório
PR	Paraná
PRA	Países de renda alta
PRMA	Países de renda médio-alta
PRMB	Países de renda médio-baixa e baixa
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SCR	Síndrome cardiorenal
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
SOFC	<i>Simple organ failure count</i>
SP	São Paulo
SRA	Suporte renal artificial
SUS	Sistema Único de Saúde
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Replacement</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1 Epidemiologia da Injúria Renal Aguda	16
1.2 Epidemiologia da injúria renal aguda em diferentes cenários socioeconômicos: diferenças entre países de acordo com a renda	24
1.3 Injúria renal aguda no Brasil	27
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo geral	29
2.2 Objetivos específicos	29
3 MÉTODOS	30
3.1 Desenvolvimento do banco de dados NefroWeb	30
3.2 Especificações e estrutura do NefroWeb	30
3.3 Participantes e tamanho do estudo	31
3.4 Entrada inicial dos dados (período 2002 a 2005)	32
3.5 Análise interina e atualização dos dados	32
3.6 Definições e outras categorizações	33
3.7 Indicadores socioeconômicos	34
3.8 Comitê de Ética em Pesquisa	35
3.9 Análise estatística	35
4 RESULTADOS	39
4.1 Pacientes, instituições médicas e localidades atendidas	39
4.2 Apresentação dos manuscritos produzidos	41
4.3 Manuscrito 1 - A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury (Artigo submetido)	42
4.4 Manuscrito 2 - The Changing Disease Conditions Associated with Severe Acute Kidney Injury Throughout the Human Lifespan	60
4.5 Manuscrito 3 - Socioeconomic Influences on the Outcomes of Dialysis- Requiring Acute Kidney Injury in the Two-Tiered Healthcare System of Brazil	78

4.6 Manuscrito 4 - Epidemiologia da lesão renal aguda em pediatria (Artigo publicado)	94
CONCLUSÕES	103
REFERÊNCIAS	108
ANEXO A – Lista de Hospitais e Instituições de Saúde	118
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	119
ANEXO C - Comprovante de submissão do manuscrito 1	123
ANEXO D – Material suplementar S1 e S2 – Manuscrito 1.....	124
ANEXO E – Material suplementar – Manuscrito 2	131
ANEXO F – Material suplementar – Manuscrito 3	140

INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma das síndromes clínicas mais fascinantes da medicina. Embora descrita de forma anedótica desde a antiguidade, foi somente na literatura médica moderna, no período a partir da eclosão da Segunda Guerra Mundial, que a injúria renal aguda (por décadas denominada insuficiência renal aguda, desde a publicação original do tratado de Homer Smith (1) em 1951) incorporou-se como entidade nosológica de relevância própria no compêndio médico moderno.

Um dos pais da medicina moderna, Sir Willian Osler, já havia descrito, em seu incrível *The Principles and Practice of Medicine*, a “doença de Bright aguda” causada por agentes tóxicos, gravidez, queimaduras e cirurgias envolvendo os rins (2). No entanto, as primeiras descrições pormenorizadas da apresentação, curso clínico, histopatologia e desfechos clínicos advieram das publicações de Bywaters e Bealls (1941) durante a Segunda Guerra Mundial, a partir da observação do curso clínico da injúria renal aguda grave por rabdomiólise em situações de esmagamento, nos grandes bombardeios alemães na Inglaterra (3, 4). A partir da década de 1950, descrições mais detalhadas emergiram, demonstrando toda a complexidade e riqueza da síndrome e a consolidando como campo próprio de estudo clinico-epidemiológico (1, 5).

Tradicionalmente, definia-se injúria renal aguda como uma deterioração rápida (horas a semanas) da taxa de filtração glomerular, associada a acúmulo de escórias nitrogenadas (azotemia), com ou sem oligúria (definida como débito urinário menor que 400mL ao dia). Conceitualmente, isso se refletia na incapacidade dos rins em manter a homeostase orgânica, com prejuízos à manutenção do balanço hídrico, na capacidade de depuração de solutos, na regulação da concentração e diluição urinárias e no controle do equilíbrio eletrolítico (6).

No entanto, é uma definição puramente conceitual que, por falta de uma padronização mundial, tornou o estudo epidemiológico da IRA durante décadas impreciso e sujeito à amplas variações pela presença de critérios diferentes de definição, indo desde variações menores da creatinina sérica (normalmente em estudos de prevenção, como nefropatia por contraste) até IRA grave com necessidade de suporte renal artificial (SRA) (7-11).

Essa percepção da falta de definições e prejuízos a análises epidemiológicas, aliado a evidências que apontavam que variações pequenas da função renal se traduziam por impactos significativos na mortalidade (12, 13), criou o ambiente para que se propusesse uma mudança de nomenclatura e que se criasse uma definição unificadora IRA (Quadro 1, a seguir).

Dessa forma, surgiu o conceito padronizado de IRA, que se expandiu para abarcar desde aumentos pequenos da creatinina sérica ($>0,3\text{mg/dL}$ ou aumento 50% em relação aos níveis basais) e redução do volume urinário ($<0,6\text{ml/kg/h}$ por 6 horas), ocorrendo dentro de 48 horas a 7 dias, até o espectro mais grave da condição, com aumentos maiores da creatinina ($>300\%$ do basal) e/ou oligúria ($<0,3\text{ml/kg/h}$ por 24 horas), ou necessidade de alguma forma de SRA. Essa definição foi proposta pelo grupo KDIGO (do inglês *Kidney Disease: Improving Global Outcome*) a partir da unificação de duas definições previamente validadas (critérios RIFLE, de 2004 - do inglês *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*, e AKIN, de 2007, do inglês *Acute Kidney Disease Network*) (Tabela 1) (14, 15).

Quadro 1 - Sistemas classificatórios de IRA

Estágio	Débito Urinário ^a	KDIGO	AKIN	RIFLE
1	$<0,5\text{ mL/Kg/h}$ por 6-12h	$\uparrow\text{Cr } 1,5 - 1,9 \times$ o basal por até 7 dias ou $\geq 0,3\text{mg/dL}$ por 48h	$\uparrow\text{Cr } 1,5 - 2,0 \times$ o basal ou $\geq 0,3\text{mg/dL}$ por 48h	<i>Risk:</i> $\uparrow\text{Cr } 1,5 \times$ o basal por até 7 dias por $\geq 24\text{h}$
2	$<0,5\text{ mL/Kg/h}$ por $\geq 12\text{h}$	$\uparrow\text{Cr } 2,0 - 2,9 \times$ o basal	$\uparrow\text{Cr } 2,0 - 2,9 \times$ o basal	<i>Injury:</i> $\uparrow\text{Cr } 2,0 \times$ o basal
3	$<0,3\text{ mL/Kg/h}$ por $\geq 24\text{h}$ ou anúria por $\geq 12\text{h}$	$\uparrow\text{Cr } \geq 3,0 \times$ o basal ou $\geq 4,0$ ou início de SRA	$\uparrow\text{Cr } \geq 3,0 \times$ o basal ou $\geq 4,0$ (com \uparrow de $0,5\text{mg/dL}$) ou início de SRA	<i>Failure:</i> $\uparrow\text{Cr } \geq 3,0 \times$ o basal ou $\geq 4,0$ (com \uparrow de $0,5\text{mg/dL}$)
				<i>Loss:</i> perda completa da função renal por mais que 4 semanas
				<i>End-stage:</i> perda completa da função renal por mais que 3 meses

Legendas: Injúria Renal Aguda (IRA); *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO); *Acute Kidney Injury Network* (AKIN); risco, lesão, falência, perda de rim função e doença renal em estágio terminal (RIFLE); creatinina sérica (Cr); suporte renal artificial (SRA); (a) Todas as 3 definições (KDIGO, AKIN, RIFLE) usam critérios comuns de diurese.

Fonte: Moore et al. (15).

Do ponto de vista etiológico, a IRA é uma síndrome (como definiu Kellum (16), um grupo de síndromes) complexa e rica do ponto de vista nosológico, com inúmeros fatores precipitantes, fatores de risco, comorbidades envolvidas e situações agravantes. Durante décadas, a classificação semianatômica em relação ao aparelho urinário (IRA pré-renal, intrínseca ou pós-renal) dominou a literatura, e embora dotada de certo didatismo, vem se mostrando cada vez mais limitada, pois a IRA é uma situação complexa na qual vários fatores atuam em conjunto (16, 17). Além disso, a própria sistematização de definições pode ter contribuído também para a simplificação na busca pela etiologia da IRA. Os profissionais que cuidam dos pacientes podem ficar satisfeitos em classificar a IRA de acordo com os consensos

mais atualizados e não dar a devida atenção na busca pelos mecanismos etiopatogênicos subjacentes (18).

De forma geral, as etiologias e associações da IRA diferem de acordo com o cenário de apresentação, por exemplo, se a IRA é comunitária ou adquirida no hospital, se a população é idosa ou pediátrica, se o país é de alta ou baixa renda (19, 20). Fatores precipitantes importantes incluem a síndrome séptica, estados hipovolêmicos, síndromes cardiorrenais, síndrome hepatorenal, nefrotoxicidade medicamentosa ou endógena, síndromes obstrutivas, glomerulopatias de rápida progressão, entre muitos outros. Fatores de risco significativos incluem a presença de doença renal crônica (DRC) de base, idade, gênero, etnia (ao menos em países de alta renda) e comorbidades como diabetes mellitus e cardiopatias crônicas, por exemplo (16, 17, 20).

O próprio consenso KDIGO reforça que, junto ao diagnóstico da IRA com base nos critérios sistematizados, é essencial a busca pelos fatores etiopatogênicos subjacentes, de forma a buscar uma abordagem integrada visando o melhor manejo da síndrome (14, 18, 21). Mais ainda, do ponto de vista de saúde pública, conhecer a raiz de determinado agravo é a ponte para formular políticas públicas de esclarecimento, prevenção e tratamento (22). No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos em IRA agrupa etiologias em categorizações gerais, perdendo associações clínicas precisas e dificultando o acesso a áreas de intervenção potenciais (21). É um desafio fornecer cuidados eficazes e de alta qualidade aos pacientes sem saber seus diagnósticos; da mesma forma, para que os sistemas de saúde sejam eficazes, é necessário compreender os desafios críticos para a melhoria da saúde da população e como esses desafios estão mudando (22).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemiologia da Injúria Renal Aguda

Muitos estudos epidemiológicos importantes foram conduzidos na era pré-unificação de definições, e alguns são sumarizados na Tabela 1. Fica patente a heterogeneidade de definições, a tendência a estudar-se espectros mais graves da síndrome e alta mortalidade, principalmente quando o paciente evolui para necessidade de SRA.

Tabela 1 - Estudos epidemiológicos em IRA na era antes das definições sistematizadas

Autores	Ano	Local	Definição de IRA	N	IRA	Idade	Principal causa de IRA	SRA	Mortalidade
Levy et al. (1996) ⁽²³⁾	1987 a 1989	Centro único, EUA	↑ Cr de ao menos 25% do basal para ≥ 2mg/dL	16.248	1,8%	68 (range, 22 a 90)	Nefrotoxicidade contraste	12%	31%, (62% SRA)
Liaño et al. (1996) ⁽²⁴⁾	1991	13 centros na Espanha	↑ Cr para > 2 mg/dL, ou > 3mg/dL em pacientes crônicos	748	209/milhão por ano	64 (range, 15 a 95)	45% NTA	36%	55%
De Mendonça et al. (2000) ⁽²⁵⁾	1995	UTI, 40 centros de 16 países	Cr ≥ 3,5 ou oligúria (< 500mL em 24h)	1.411	24,7%	63 (range, 13 a 86)	51% infecções	NR	42,8%
Metnitz et al. (2002) ⁽⁹⁾	1998 a 2000	UTI, 30 centros na Áustria	Necessidade de SRA	17.126	4,9%	62,7 ± 15,2	29,1% pós-operatório	100%	62,8%
Hoste et al. (2003) ⁽²⁶⁾	2002	UTI, centro único	↑ Cr para ≥ 2mg/dL	1.875	16,2%	62 (48 a 69,5)	Todos pacientes com sepse	70%	56,7%
Mehta et al. (2004) ⁽²⁷⁾	1999 a 2001	UTI, 5 centros acadêmicos nos EUA	↑ ≥ Cr 0,5 com Cr basal < 1,5 ou ≥ Cr 1,0 com Cr basal entre 1,5 a 5,0 mg/dL	618	100%	59,5	20% hipotensão, 19% sepse	64%	37% (>70% SRA)
Uchino et al. (2005) ⁽²⁸⁾	2000 a 2001	UTI, 54 centros de 23 países	Oligúria (DU < 200mL em 12h ou Ureia > 180)	29.269	5,7%	67 (53 a 75)	47% sepse	72,5%	60,3%

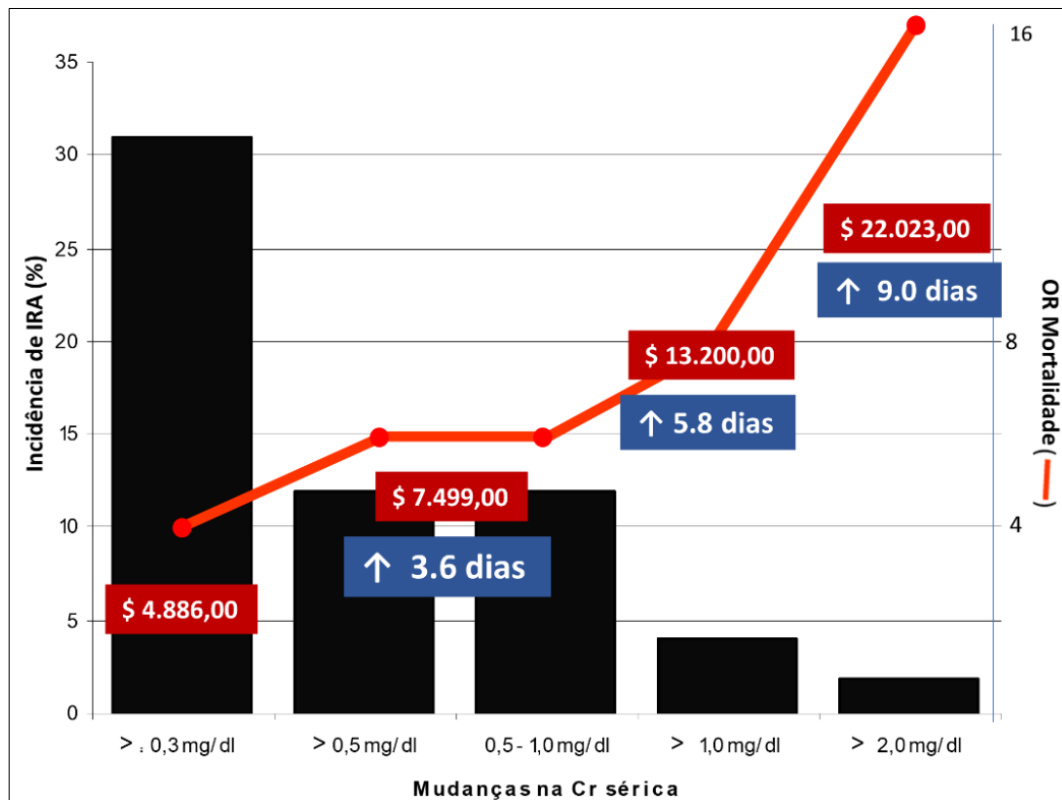
Legendas: número de pacientes (N); injúria renal aguda (IRA); suporte renal artificial (SRA); creatinina (Cr); necrose tubular aguda (NTA); unidade de terapia intensiva (UTI); não reportado (NR); débito urinário (DU).

Fonte: O autor, 2021.

No entanto, conforme já discutido, a necessidade de definições harmonizadas era premente; o estudo clássico de Chertow et al. (13) mostrou isso de forma didática ao comparar várias definições de IRA em uma coorte de 9.205 pacientes consecutivos com mais de uma

dosagem de creatinina sérica na admissão. Observar a amplitude das diferenças na incidência de IRA conforme diferentes valores definidores de creatinina são usados, ao mesmo tempo que aumentam de forma quase linear a mortalidade, o tempo de internação e os custos hospitalares, quanto maior o valor da creatinina considerado (Figura 1).

Figura 1 - Impactos na prevalência, mortalidade, tempo de internação e custos, de diferentes definições em IRA em uma coorte de 9.205 pacientes



Legenda: Injúria Renal Aguda (IRA).

Fonte: Figura gerada a partir de dados de Chertow et al. (13).

A partir da segunda metade da década de 2000, os estudos epidemiológicos sobre IRA incorporaram de forma sistemática os sistemas de classificação, inicialmente os critérios RIFLE, posteriormente os critérios modificados, AKIN. Apesar da similaridade entre os dois, a percepção de não haver diferenças significativas em termos de desfechos (29), além de a captura de casos não ser uniforme entre as duas classificações, fez surgir o critério unificado KDIGO em 2012 (Quadro 1), que desde então tem sido utilizado na literatura. Essa classificação é válida tanto para adultos quanto para a população pediátrica, tendo sido feita uma adaptação particular para a faixa etária neonatal (14, 30).

Em um estudo de coorte retrospectivo de 31.970 pacientes, que comparou a performance das diferentes definições, a incidência de IRA foi maior de acordo com a definição KDIGO (18,3%), seguida pelas definições AKIN (16,6%) e RIFLE (16,1%). O diagnóstico de IRA, de acordo com todas as definições, foi associado a um risco significativamente maior de mortalidade e maior utilização de recursos (31).

Na Tabela 2, a seguir, são exemplificados estudos importantes que empregaram critérios sistematizados de definição de IRA. Observamos uma faixa etária em torno da 6ª década de vida, incidências de IRA variando de 11,6% a 67% das internações, com amplas variações, e mortalidade aumentando de acordo com a gravidade da IRA.

Mesmo com a sistematização de definições, persistem variações de incidências e desfechos, indicando que o cenário subjacente ao desenvolvimento da IRA e as características de base dos pacientes da coorte estudada tem implicações epidemiológicas importantes (32). A IRA dialítica, quando há a necessidade de SRA, representa o espectro mais grave da IRA e ocorre em 5 a 7% dos pacientes hospitalizados. É uma situação que traduz maior gravidade clínica e associa-se a letalidade elevada, em geral acima de 50% (26, 28, 33-35).

Tabela 2 - Exemplos de estudos empregando critérios sistematizados de IRA

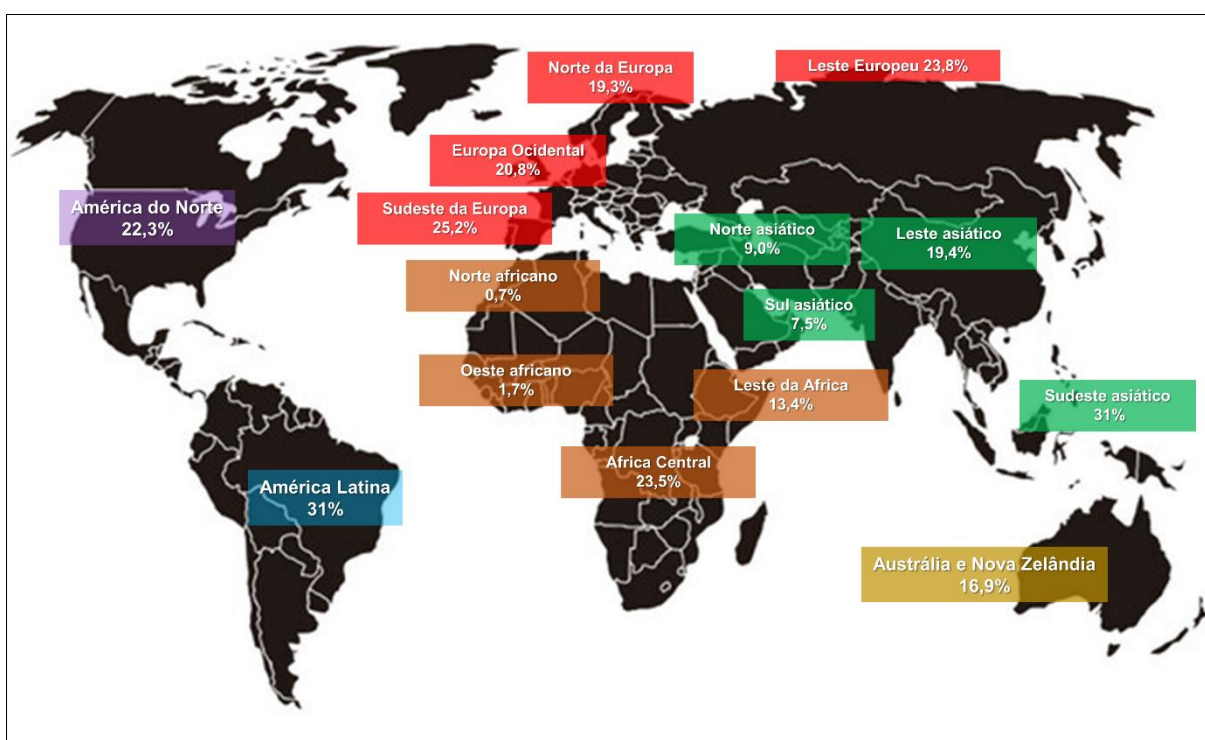
Autores	Ano	Situação Clínica	N	Idade	CTI	Critério	IRA geral	IRA^a (estágios)	SRA	Mortalidade^a
Uchino et al. (2005) ⁽³⁸⁾	2002	Pacientes hospitalizados	20.126	64 ± 18,8	14,7%	RIFLE	17,9%	R: 9,1% I: 5,2% F: 3,7%	3,7%	15,1% 29,2% 41,1%
Hoste et al. (2006) ⁽³⁹⁾	2000 a 2001	CTI	5.283	61,2 ± 16	100%	RIFLE	67,2%	R: 12,4% I: 26,7% F: 28,1%	14,2%	8,8% 11,4% 26,3%
Ostermann et al. (2007) ⁽⁴⁰⁾	1989 a 1999	CTI	41.972	60,5 ± 15,7	100%	RIFLE	35,8%	R: 17,2% I: 11% F: 7,6%	4,3%	20,9% 45,6% 56,8%
Bagshaw et al. (2008) ⁽⁴¹⁾	2000 a 2005	CTI	124.088	65,3 (50,8 a 75,4)	100%	RIFLE	36,1%	R: 16,2% I: 13,6% F: 6,3%	6%	17,9% 27,7% 33,2%
Brown et al. (2010) ⁽⁴²⁾	2002 a 2007	PO cardíaca	4.837	69,7 ± 9,9	100%	AKIN	39%	1: 57,6% 2: 14,2% 3: 7,2%	7,2%	15,3%
Nisula et al. (2013) ⁽⁴³⁾	2011 a 2012	CTI	2.901	66 (55 a 75)	100%	AKIN	39,3%	1: 17,2% 2: 8% 3: 14,1%	9,4%	29,3% 34,1% 39%
Libório et al. (2015) ⁽⁴⁴⁾	2001 a 2008	CTI	18.410	63,9±17,6	100%	KDIGO	55,6%	1: 40% 2: 8,9% 3: 6,8%	2,9%	13,3% 18,5% 30,4%
Srisawat et al. (2015) ⁽⁴⁵⁾	2003 a 2007	CTI	15.132	63 ± 17,1	100%	KDIGO	32,2%	1: 13,3% 2: 7,2% 3: 11,8%	6,5%	18% 25,3% 40%
Xu et al. (2015) ⁽⁴⁶⁾	2013	Pacientes hospitalizados	146.148	58 ± 18,1	29,3%	KDIGO	11,6%	1: 52,3% 2: 21,8% 3: 29,3%	3,5%	7,6%
Hoste et al. (2015) ⁽⁴⁷⁾	2013	CTI	1.802	63 (52 a 73)	100%	KDIGO	57,3%	1: 18,4% 2: 8,9% 3: 30%	13,5%	26,9%
Bouchard et al. (2015) ⁽⁴⁸⁾	2008 a 2012	CTI	6.647	60,5 ± 18,4	100%	AKIN	19,2%	1: 71,7% 2: 3,5% 3: 24,8%	23,7%	22%
Chew et al. (2017) ⁽⁴⁹⁾	2008 a 2014	PO cardíaca	3.008	59,3 ± 10,5	100%	AKIN	29,1%	1: 20,2% 2: 4,5% 3: 1,15%	2,2%	5%

Legendas: Injúria Renal Aguda (IRA); número de pacientes (N); centro de terapia intensiva (CTI); suporte renal artificial (SRA); pós-operatório (PO); (a) incidência e mortalidade da IRA estratificada para os estágios, de acordo com os critérios de classificação (*Risk, Injury e Failure* para RIFLE; 1, 2 e 3 para AKIN e KDIGO).

Fonte: O autor, 2021.

Uma revisão sistemática, posteriormente atualizada por Mehta et al. (36), analisou 312 estudos em 40 países, incluindo 49 milhões de pacientes a partir de 2004, utilizando as definições KDIGO (37). Foi demonstrado que um em cada cinco adultos e uma em cada três crianças hospitalizadas evoluíram com IRA (Figura 2). A mortalidade foi três a sete vezes maior comparados aos pacientes sem IRA, tanto maior quanto mais grave o espectro da apresentação: 15,9% na IRA estágio 1 comparada a 49,4% no espectro mais grave, a IRA estágio 3 com necessidade de SRA (37).

Figura 2 - Distribuição das incidências de IRA mundialmente



Legenda: Injúria Renal Aguda (IRA).

Fonte: Dados derivados de Susantitaphong et al. (36) e Mehta et al. (37).

Apesar dos avanços provenientes da sistematização de definições de IRA, muitas lacunas e desafios persistem, e refinamentos das definições estão em constante discussão (50, 51). Tais desafios são apresentados no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2 - Limitações e soluções dos sistemas de classificação atuais de IRA

Variável	Limitações	Solução
Creatinina sérica	Falta frequente de valores de base para classificação (imprecisão na estimativa da Cr com base em uma eTFG de 75mL/min/m ²). Relação não linear entre a Cr e alterações agudas da TFG. Fatores de base, como gênero, raça, massa muscular, desnutrição, cirrose, além de interação com drogas e doenças agudas. Impacto do acúmulo de balanço hídrico na cinética da creatinina	Incorporar o ajuste do impacto do balanço hídrico na determinação da Cr. Associar novos biomarcadores aos critérios Cr.
Débito urinário	Falta de dados de diurese em muitos estudos de base populacional. O limiar proposto de 0,5mL/Kg/h por 6h seria muito sensível e não estaria alinhado com o critério Cr. Falta de integração de dados do balanço de fluidos na classificação.	Reduzir o limiar para 0,3 mL/Kg/h por 6h nos critérios (mais específico). Incorporar métricas de balanço hídrico na classificação.
Deteção de lesão renal subclínica	Os sistemas de classificação não são capazes de prever ou detectar lesões renais subclínicas em pacientes que podem evoluir com risco maior de morte e necessidade de SRA durante a internação.	Novos biomarcadores
Estadiamento da IRA e relação com DRC	Falta de conexão entre a transição da IRA para a DRC. Classificação de insultos renais agudos que não se classificam necessariamente nos critérios KDIGO para IRA (ocorrendo > 1 semana, porém < de 3 meses).	Conceito de Doença Renal Aguda (≤ 3 meses), definida por: IRA, ou eTFG <60 ml/min/1.73 m ² , ou redução da eTFG >35%, ou aumento da Cr >50% (funcional) ou presença de marcadores de dano, albuminúria (estrutural)

Legendas: Injúria Renal Aguda (IRA); creatinina (Cr); taxa de filtração glomerular estimada (eTFG); doença renal crônica (DRC).

Fonte: O autor, 2021.

Do ponto de vista populacional, a análise de grandes bases de dados administrativa em saúde permite acessar grandes volumes de informação e extrair dados importantes para planejamento em saúde pública (52, 53). Na Tabela 3, a seguir, são apresentados vários trabalhos importantes conduzidos a partir da análise de bases de dados nacionais, quanto à incidência e desfechos temporais da IRA. Os estudos apontam para um aumento na incidência da IRA em geral e também da IRA dialítica, o que coloca pressão sobre os sistemas de saúde, com aumento de internações e custos. Por outro lado, a maioria dos estudos mostra uma redução na mortalidade nos períodos mais recentes (Tabela 3).

Refinamentos na codificação e o potencial para se conectar a dados de prontuários eletrônicos cada vez mais sofisticados representam as principais oportunidades para o avanço dessas bases administrativas, que apresentam algumas limitações importantes na atualidade (53).

Tabela 3 - Estudos epidemiológicos usando grandes bases nacionais de dados administrativas

Autor	Ano	Definição	País	Base de dado	Cenário	Mudança epidemiológica
Xue et al. (2006) ⁽⁵⁴⁾	1992-2001	CID-9 IRA	EUA	Medicare	Todas hospitalizações	↑ de 15 para 36 casos/1000 hospitalizações. ↓ mortalidade
Waikar et al.(2006) ⁽⁵⁵⁾	1988-2002	CID-9 IRA e códigos IRA-D	EUA	NIS EUA	Todas hospitalizações	↑ IRA de 61 para 288 pmp/ano e ↑ IRA-D de 40 para 270 pmp/ano. ↓ mortalidade
Bagshaw et al. (2007) ⁽⁵⁶⁾	1996-2005	Cr e DU	Australia e Nova Zelândia	Base de dados CTI	Admissões em CTI	↑ incidência de IRA (4,8% vs 5,6%)
Hsu et al. (2007) ⁽⁵⁷⁾	1996-2003	Códigos IRA-D, mudança da creatinina	EUA	Kaiser Permanente	Todas hospitalizações	↑ IRA de 3227 para 5224 pmp/ano e ↑ IRA-D de 195 para 295 pmp/ano.
Thakar et al. (2007) ⁽⁵⁸⁾	1993-2002	Códigos IRA-D, mudança da creatinina	EUA	Cleveland Clinic	Cirurgia cardíaca	↑ IRA de 5,1% para 6,6% e ↑ IRA-D de 1,5% - 2,0%. ↓ mortalidade de IRA de 32% - 23% e de IRA-D de 61% para 49%
Callaghan et al. (2012) ⁽⁵⁹⁾	1998-2009	CID-9 IRA	EUA	NIS EUA	Todas as admissões obstétricas	↑ IRA de 229 para 452/milhão de partos
Siddiqui et al. (2012) ⁽⁶⁰⁾	1995-2009	Códigos IRA-D	Canada	Base de dados de Ontario	Todas cirurgias eletivas	↑ IRA-D de 0,2% para 0,6%. Sem mudanças na mortalidade
Hsu et al. (2013) ⁽⁶¹⁾	2000-2009	Códigos IRA-D	EUA	NIS EUA	Todas hospitalizações	↑ IRA-D de 222 para 533 pmp/ano. ↑ mortalidade.
Sakhuja et al. (2015) ⁽⁶²⁾	2000-2009	Códigos IRA-D	EUA	NIS EUA	Sepse grave	↑ IRA-D de 5,2% para 6,6% e ↓ de 63% na mortalidade
Kolhe et al. (2015) ⁽⁶³⁾	1998-2013	Códigos IRA-D	Reino Unido	NHS inglês	Todas hospitalizações	↑ IRA de 15,9 para 208,7 pmp/ano e ↓ na mortalidade até o período 2003-2008
Nadkarni et al. (2016) ⁽⁶⁴⁾	2006-2012	Códigos IRA-D	EUA	NIS EUA	Cirrose descompensada	↑ IRA-D de 1,5% para 2,25%. Sem mudança na mortalidade
Hsu et al. (2016) ⁽⁶⁵⁾	2007-2009	Códigos IRA-D	EUA	NIS EUA	Todas hospitalizações	↑ IRA-D de 11% por ano
Kolhe et al. (2016) ⁽⁶⁶⁾	1998-2013	CID-10 IRA	Reino Unido	NHS inglês	Todas hospitalizações	↑ IRA de 317 para 3995 pmp/ano e ↓ mortalidade de 42,3% para 27,1%
Carlson et al. (2016) ⁽⁶⁷⁾	2000-2012	Códigos IRA-D	Dinamarca	Registro nacional	Todas hospitalizações	↑ IRA de 143 para 366 pmp/ano e ↓ mortalidade
Fabbian et al. (2019) ⁽⁶⁸⁾	2000-2015	CID-9 IRA	Itália	Registro nacional	Todas hospitalizações	↑ incidência de IRA e ↓ mortalidade
Chanchlani et al. (2019) ⁽⁶⁹⁾	1996-2015	Códigos IRA-D	Canadá	Registro nacional	Internações pediátricas	↑ IRA de 58 para 65 pmp/ano e ↓ na mortalidade para 19%
Miyamoto et al. (2019) ⁽⁷⁰⁾	2007-2016	CID-10 IRA e Códigos IRA-D	Japão	Registro nacional	Admissões em CTI	↓ IRA-D de 4,3% para 3,7% e ↓ mortalidade de 44,9% para 36,1%
Herrera-Añazco et al. (2020) ⁽⁷¹⁾	2005-2016	CID-10 IRA	Peru	Registro nacional	Todas hospitalizações	↑ IRA de 10,5% para 12,1% e ↓ de 11% na mortalidade

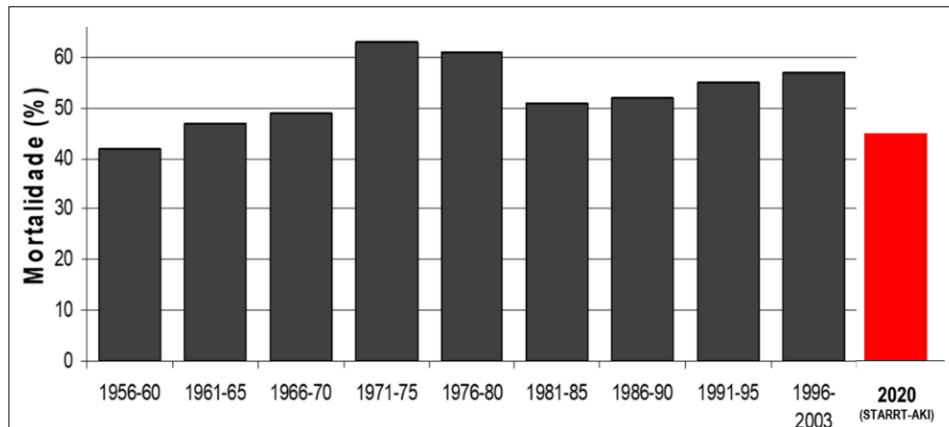
Legendas: codificação internacional de doenças (CID); Estados Unidos da América (EUA); IRA dialítica (IRA-D); creatinina (Cr); débito urinário (DU); pacientes por milhão (pmp); *National Inpatient Sample* (NIS); centro de terapia intensiva (CTI); *National Health Service* (NHS).

Fonte: O autor, 2021.

Dentre essas limitações, destacamos o fato de não terem sido criadas primariamente para pesquisa, portanto dados clínicos detalhados muitas vezes não são disponíveis; a codificação pela Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID) é suscetível a dados faltantes e classificações equivocadas, possui baixa sensibilidade e não fornece dados sobre gradação da gravidade, apenas quando combinado com dados de cobrança de diálise; por fim, os dados extraídos frequentemente não tornam possível a fenotipagem da IRA (52). Essas limitações geram oportunidades importantes para melhorar a qualidade e codificação dos dados, preenchendo as lacunas críticas de conhecimento em IRA e melhorando os desfechos.

Mesmo com os avanços no cuidado com o paciente crítico e melhora global nos tratamentos de muitas doenças crônicas, a mortalidade associada a IRA grave permanece desapontadamente elevada (16). Ilustra essa constatação a análise agrupada por décadas na mortalidade bruta associada à IRA, compilada por Ympa et al. (72). Adicionamos, para efeitos de comparação, os resultados de mortalidade do recente estudo STARRT-AKI, publicado em 2020 (73).

Figura 3 - Mortalidade bruta associada a IRA nas últimas 6 décadas



Legenda: injúria renal aguda (IRA).

Fonte: Modificado de Ympa et al. (2005) (72). Acrescentamos a mortalidade de 43,8% observada no recente estudo STARRT-AKI (73).

Aventa-se que o aumento na longevidade, associado a uma população com prevalência elevada de doenças crônicas, e à maior sobrevivência do paciente crítico pelo avanço dos mecanismos de suporte artificial contribuam para manter níveis elevados de mortalidade nos pacientes com IRA (74).

Em termos de desfechos de longo prazo (renais e não renais), evidências tem apontado para uma relação clara, robusta e independente entre a IRA e aumento de riscos futuros de DRC,

de necessidade de SRA de longo prazo e de morte, com um gradiente de riscos crescentes à medida em que aumenta a gravidade da IRA. A IRA se associa a um adicional de 10 casos de DRC por 100 pessoas-ano e 0,4 casos adicionais de dependência de diálise por 100 pessoas-ano (75). Em nível populacional, essas evidências indicam que a IRA tem grandes implicações de longo prazo para a saúde pública. Portanto, conhecer sua epidemiologia em profundidade é o primeiro passo para o desenvolvimento de programas para a prevenção que mudem o curso de sua história natural (36).

Uma barreira na compreensão epidemiológica global da IRA reside nos poucos esforços na alocação de recursos para informar profissionais de saúde e a população geral sobre a importância da IRA como uma doença potencialmente evitável e tratável. Um dos fatores mais importantes nessa limitação é a falta de estudos robustos com base populacional, principalmente em países de renda média e baixa, onde reside 85% da população mundial, o que subestima a verdadeira extensão da IRA, uma vez que os dados advêm principalmente de estudos em centros isolados que não capturam a complexidade da síndrome (36, 37).

1.2 Epidemiologia da injúria renal aguda em diferentes cenários socioeconômicos: diferenças entre países de acordo com a renda

Enquanto em países desenvolvidos de alta renda, a disponibilidade de integradas bases de dados populacionais permitiu avanços na compreensão epidemiológica da IRA, em países em desenvolvimento ou emergentes, de renda médio-baixa, a falta desses dados torna difícil tecer estratégias de enfrentamento e prevenção ao problema (36). Em países emergentes de renda média-alta, como no caso do Brasil e China, dados em saúde pública são mais disponíveis, no entanto as disparidades socioeconômicas entre regiões no próprio país e desigualdades na alocação de recursos em saúde tornam a abordagem de agravos como a IRA desafiadora (46, 76-80).

Reconhecendo as disparidades nas ferramentas de conhecimento e enfrentamento da IRA em diferentes cenários socioeconômicos e com vistas a lidar com o problema, a Sociedade Internacional de Nefrologia lançou o programa *0 by 25*, com objetivo ambicioso de zerar as mortes potencialmente evitáveis em decorrência de IRA em escala mundial até 2025, com o foco especial nos países de renda média e baixa, onde muitos casos de IRA poderiam ser reconhecidos e tratados de forma pronta, evitando-se perda de vidas (36).

Como parte do projeto, um estudo transversal multicêntrico mundial foi realizado e os resultados ilustram bem as contradições e diferenças na apresentação e desfechos da IRA de acordo com a renda do país (81). Participaram 289 centros de 72 países, e os dados foram estratificados em países de renda alta (PRA), renda médio-alta (PRMA) e renda média-baixa e baixa (PRMB). A mediana de idade e a carga de comorbidades como cardiopatias, DRC prévia e doença hepática foi maior nos países de PRA e PRMA. O choque foi o fator precipitante mais importante nos países de PRA e PRMA e desidratação, nos países de PRMB (associados à ingestão hídrica inadequada e vômitos), assim como IRA associada a gravidez e envenenamento animal. O SRA foi realizado em 22% dos pacientes e nos países de PRMB, foi iniciada com níveis mais elevados de creatinina, podendo representar atraso de início. Terapias contínuas lentas foram de uso mais prevalentes nos países de PRA e PRMA e terapias híbridas (hemodiálise prolongada) foram mais realizadas nos países de PRMB. Cerca de 8% dos pacientes com indicação de SRA não foram expostos à terapia; nos países de PRA e PRMA, a principal razão foi percepção de futilidade, enquanto nos países de PRMB predominou a falta de recursos técnicos e a impossibilidade de arcar com despesas. A mortalidade global em 7 dias foi similar, porém foi maior nos pacientes submetidos a SRA nos países de PRMB comparados aos de RA (17% vs. 9%). A mortalidade da IRA adquirida na comunidade, no centro de terapia intensiva (CTI) e da IRA pediátrica foi maior nos países PRMB. No entanto, a recuperação completa foi maior nos países de PRMB comparados aos de PRA e PRMA. Os autores destacam ainda que a maioria dos centros participantes dos países de PRMB estava localizada em hospitais de referência de grandes cidades e, portanto, casos de IRA em comunidades rurais e centros urbanos menores foram pouco representados.

O número de estudos epidemiológicos em IRA provenientes de países de PRMB publicados nos últimos anos tem aumentado de forma substancial, permitindo maior compreensão da situação atual nesses países (19). Na meta-análise de Mehta et al. (36), nos 266 estudos que empregaram as definições KDIGO (incluíram 4.502.158 pacientes), a incidência agrupada de IRA nos países de PRMB aumentou e alcançou a incidência em países de PRA e PRMA, afetando cerca de 21% das admissões hospitalares. No Quadro 3, a seguir, é apresentados um resumo das diferenças potenciais entre a características da IRA nos diferentes cenários (adaptada de Hoste et al. (19)).

Uma meta-análise recente avaliou diferenças entre característica da IRA no CTI em países desenvolvidos e emergentes. Enquanto as características clínicas e incidência de IRA (39,3% vs. 35,1%, respectivamente) não foram significativamente diferentes, a necessidade de SRA, tempo de internação do CTI e mortalidade foram maiores nos países emergentes.

Dificuldades nas comparações incluíram falta de padronização da creatinina sérica de referência e definição de oligúria, assim como o tempo para a avaliação do paciente com IRA, assinalando a necessidade de estudos mais robustos e multicêntricos nesses países (82).

Quadro 3 - Diferenças da IRA de acordo com a renda do país

Características	Países de renda alta- ou média-alta ^a	Países de renda média a baixa ^a
Padrão de ocorrência	Predomina no CTI	Centros de saúde rurais e hospitais, bem como em grandes hospitais urbanos
Padrão de doença	Associada a DMOS	Doença única; DMOS menos comum
Mortalidade	Elevada	Similar ou maior que países de alta renda
Demografia	Idosos	Adultos jovens e crianças
Incidência	Em aumento	Em aumento
Notificação	Adequada	Subnotificação
Prevenção	Difícil de prevenir	Prevenível, geralmente com políticas de saúde pública
Custo	Caro	Barato se tratado em estágios precoces; dificuldade em arcar com custos em casos mais graves
Principais exposições	Sepse e choque séptico	Diarreia e doenças endêmicas (leptospirose, febre amarela...)
	Trauma	Complicações obstétricas
	Cirurgias complexas	Envenenamento animal (ofídico, aracnídeo...)
	Nefrotoxicidade	Medicamentos de medicina tradicional
	Queimaduras	Demanda física exaustiva de trabalho braçal

Legendas: injúria renal aguda (IRA); centro de terapia intensiva (CTI); disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS); (a) nova classificação do Banco Mundial: países de renda média-baixa (renda *per capita*): \$1.046 – 4.095; países de renda média-alta: \$ 4.096 – 12695; países de alta renda: > \$12.695 (disponível em: <https://blogs.worldbank.org/>).

Fonte: O autor, 2021.

Por fim, disparidades socioeconômicas e distribuição desigual dos recursos em um mesmo país podem implicar em desfechos diferentes entre agravos em saúde. Evidências robustas ligam privação socioeconômica e desfechos piores na DRC, em vários países e em sistemas de saúde diferentes, associado, dentre outros fatores, à maior carga de comorbidades e acesso restrito a cuidados de qualidade em saúde (83). Essas associações têm sido menos estudadas no cenário da IRA, e as evidências disponíveis, principalmente de países de renda elevada como o Reino Unido, são contraditórias e de difícil generalização para outros cenários (84-86). Mais ainda, diferenças importantes na evolução e maior mortalidade têm sido descritas em pacientes admitidos em hospitais públicos comparados aos internados em hospitais privados (87-89). A amplitude dessas diferenças potenciais ainda não foi estudada no contexto da IRA no Brasil e representa um dos objetivos desta tese.

1.3 Injúria renal aguda no Brasil

Mesmo sendo um país de renda média-alta, dotado de um sistema de saúde universal (Sistema Único de Saúde (SUS)), o Brasil segue apresentando dificuldades e contradições de um país emergente, com desigualdades regionais e socioeconômicas importantes. O Brasil passou por um processo de transição epidemiológica nas últimas décadas, com aumento da expectativa de vida, diminuição da mortalidade e uma mudança nos agravos em saúde em direção à maior prevalência de doenças crônicas, não-comunicáveis. No entanto, as mudanças demográficas e epidemiológicas não ocorreram de maneira uniforme entre os estados, resultando em disparidades subnacionais na saúde (76, 90). Mais ainda, 75% da população brasileira é coberta pelo SUS, que, apesar dos bons avanços rumo à cobertura universal de saúde nas últimas décadas, com melhorias na saúde da população, continua lutando contra o subfinanciamento, alocação desigual de recursos e fragilidade na prestação de serviços (77).

Essas contradições se refletem na epidemiologia da IRA no país. Até o início da década de 2010, poucos estudos epidemiológicos amplos foram realizados no país. Os relatos se restringiam a centros únicos com relativamente poucos pacientes, e refletiam a realidade dicotomizada entre IRA associada a causas tipicamente de países em desenvolvimento vs. IRA predominantemente urbana, mais compatível com países de alta renda (91).

Dos 11 estudos brasileiros incluídos na meta-análise de Susantitaphong et al. (37), seis estudos descreviam IRA associada a doenças infecciosas, acidentes com animais peçonhentos ou complicações obstétricas (92-97), quatro se referiram a IRA no PO de cirurgia cardíaca (98-101) e um trabalho avaliou prevenção de IRA por contraste (102). Não incluídos nesta meta-análise, pelo número de participantes ou por analisar apenas pacientes submetidos a SRA, estão seis estudos realizados em CTI, e que mostram características epidemiológicas similares aos países desenvolvidos, com taxas de incidência de IRA de 12% a 30%, com letalidade chegando a 85%, dependendo da gravidade e da necessidade de SRA (35, 103-106).

O número de publicações epidemiológicas em IRA aumentou nos últimos anos, porém ainda carecendo de estudos multicêntricos mais amplos. São apresentados na Tabela 4, a seguir, alguns estudos recentes com mais de 500 participantes, destacando que embora alguns registros multicêntricos tenham sido realizados, a maior parte dos estudos representam ou centros únicos ou pequeno grupo de centros com características similares, o que torna a amplitude do conhecimento da epidemiologia da IRA no Brasil ainda limitada.

Depreende-se que, embora potencialmente tratável, a IRA é uma condição comum e associada à elevada letalidade, principalmente no espectro mais grave, quando da necessidade de SRA. Por outro lado, acredita-se que esforços para detecção precoce e identificação de fatores de risco têm o potencial de melhorar esses desfechos adversos (14). Dessa forma, é essencial o aprofundamento do conhecimento epidemiológico da IRA em países como o Brasil, nos quais muitas regiões ainda se encontram em estágios intermediários de transição epidemiológica, e onde coexistem causas de IRA tipicamente urbanas (sepse, grandes cirurgias, exposição a drogas nefrotóxicas, etc.) com as doenças ditas tropicais ou condições de pobreza (leptospirose, malária, dengue, violência urbana, gravidez precoce, etc.) (19, 36, 78-80).

Tabela 4 - Estudos brasileiros recentes em IRA com número de participantes maior que 500

Autores	Ano	Local	Crítérios	N	IRA	Estratificada	Idade	Contexto	SRA	Óbito (geral)	Estratificado
Daher et al. (2019) ⁽¹⁰⁷⁾	1985 a 2017	3 CTIs (PE)	KDIGO	507	80,3%	1 e 2: 39,7% 3: 70,3%	66 ± 6	Leptospirose	45,8%	22,5%	NR
Nunes Filho et al. (2019) ⁽¹⁰⁸⁾	2008 a 2015	Registro brasileiro multicêntrico	AKIN	794	18%	1: 11,1% 2: 2,4% 3: 4,5%	81.5 ± 7.3	PO TAVI	NR	21,0%	1: 9,1% 2: 36,8% 3: 41,7%
Dos Santos et al. (2019) ⁽¹⁰⁹⁾	2011 a 2016	Centro único (PR)	KDIGO	1500	40,5%	1: 35,5% 2: 25,7% 3: 38,8%	53 (38-67)	CTI geral	13,0%	39,1%	SRA: 62%
Ferreira et al. (2020) ⁽¹¹⁰⁾	2014 a 2016	Centro único (DF)	KDIGO	619	27,8%	1: 64% 2: 20,9% 3: 26%	29.9 ± 2.2	IRA obstétrica	7,5%	8,6%	1: 0,9% 2: 11,1% 3: 38,5% SRA:76,9%
Ponce et al. (2020) ⁽¹¹¹⁾	2011 a 2018	Centro único (SP)	KDIGO	5428	100% ^a	1: 13,1% 2:33,1% 3:53,8%	63 ± 15,7	CTI geral	17,1%	34,4%	NR
Katayama et al. (2021) ⁽¹¹²⁾	2018	Registro brasileiro multicêntrico	KDIGO	904	15,8%	1 e 2: 86,6%; 3: 13,4%	62 (50-72)	PO cirurgia de alto risco ^b	13,4%	31,6%	NR
Inda-Filho et al. (2021) ⁽¹¹³⁾	2017 a 2019	3 CTIs (DF)	KDIGO	8131	21,3%	1: 61,3% 2: 8,9% 3: 29,7%	70,4 ±16,3	CTI geral	26,6%	25,7%	1: 8,8% 2: 22,7% 3: 61,5%

Legendas: injúria renal aguda (IRA); número de participantes (N); suporte renal artificial (SRA); centro de terapia intensiva (CTI); Pernambuco (PE); *Kidney Diseases Outcome Initiative* (KDIGO); não reportado (NR), *Acute Kidney Disease Network* (AKIN); pós-operatório (PO); *Transcutaneous Aortic Valve Replacement* (TAVI); Paraná (PR); Distrito Federal (DF); São Paulo (SP); (a) analisados somente pacientes com IRA da coorte; (b) excluindo cirurgia cardíaca.

Fonte: O autor, 2021.

A proposta desse estudo é conduzir uma análise inédita e abrangente da epidemiologia da injúria renal aguda no espectro mais grave, ou seja, quando há necessidade do SRA, fazendo uso de uma grande base de dados: o sistema NefroWeb[®]. Esse sistema inclui mais de 25.000 pacientes submetidos a SRA em ambiente hospitalar no Estado do Rio de Janeiro, em uma gama ampla de instituições de saúde públicas e privadas. A expectativa é obter uma compreensão detalhada de aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados à IRA no Estado do Rio de Janeiro, um grande centro urbano de um país em desenvolvimento e identificar as situações associadas a desfechos adversos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever epidemiologia e desfechos de uma coorte de pacientes com IRA dialítica no Estado do Rio de Janeiro, utilizando-se uma base de dados que contemplou uma gama variada de instituições públicas e privadas, fornecendo um retrato inédito dessa condição no Brasil.

2.2 Objetivos específicos:

- a) Manuscrito 1: A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury - Descrição geral dos dados, com ênfase nas características demográficas, clínicas, e fatores envolvidos na mortalidade hospitalar da coorte, além de análise de sobrevida estratificada por 13 estratos etários, desde recém-nascidos até pacientes centenários;
- b) Manuscrito 2: The Changing Etiologies and Diseases Related to Severe Acute Kidney Injury Throughout Life - Aprofundamento da descrição das etiologias associadas ao desenvolvimento da IRA grave estratificada por estrato etário, aproveitando a extensa lista de 80 condições clínicas e cirúrgicas geradas pela base de dados;
- c) Manuscrito 3: Socioeconomic Influences on the Outcomes of Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in the Two-Tiered Healthcare System of Brazil - Comparar características clínicas, epidemiológicas e de desfecho da IRA dialítica entre os hospitais públicos comparados aos privados no Rio de Janeiro. Análise dos aspectos socioeconômicos da coorte e seu impacto na apresentação e desfechos da IRA grave;
- d) Manuscrito 4: Epidemiologia da lesão renal aguda em pediatria - Revisão sistemática da literatura descrevendo a epidemiologia da IRA na população pediátrica.

3 MÉTODOS

3.1 Desenvolvimento do banco de dados NefroWeb

Diante do gargalo na capacitação de muitos hospitais públicos e privados no manejo de pacientes com IRA que necessitavam de SRA, foi idealizada no final da década de 1990, sob responsabilidade de médicos nefrologistas do grupo *Kidney Assistance*, um sistema de atenção em nefrologia sob demanda, fornecendo pessoal médico e de enfermagem capacitados e suporte técnico de alta qualidade, suprimindo a carência de atendimento nefrológicos nessas unidades. O banco de dados NefroWeb[®] foi idealizado em 2001 como ferramenta para gerenciamento e controle dessa atividade, que rapidamente cresceu em tamanho e complexidade, atingindo cerca de 170 hospitais públicos e privados e unidades de saúde menores ao longo do tempo, no estado do Rio de Janeiro, majoritariamente na área metropolitana (Lista dos hospitais no ANEXO A).

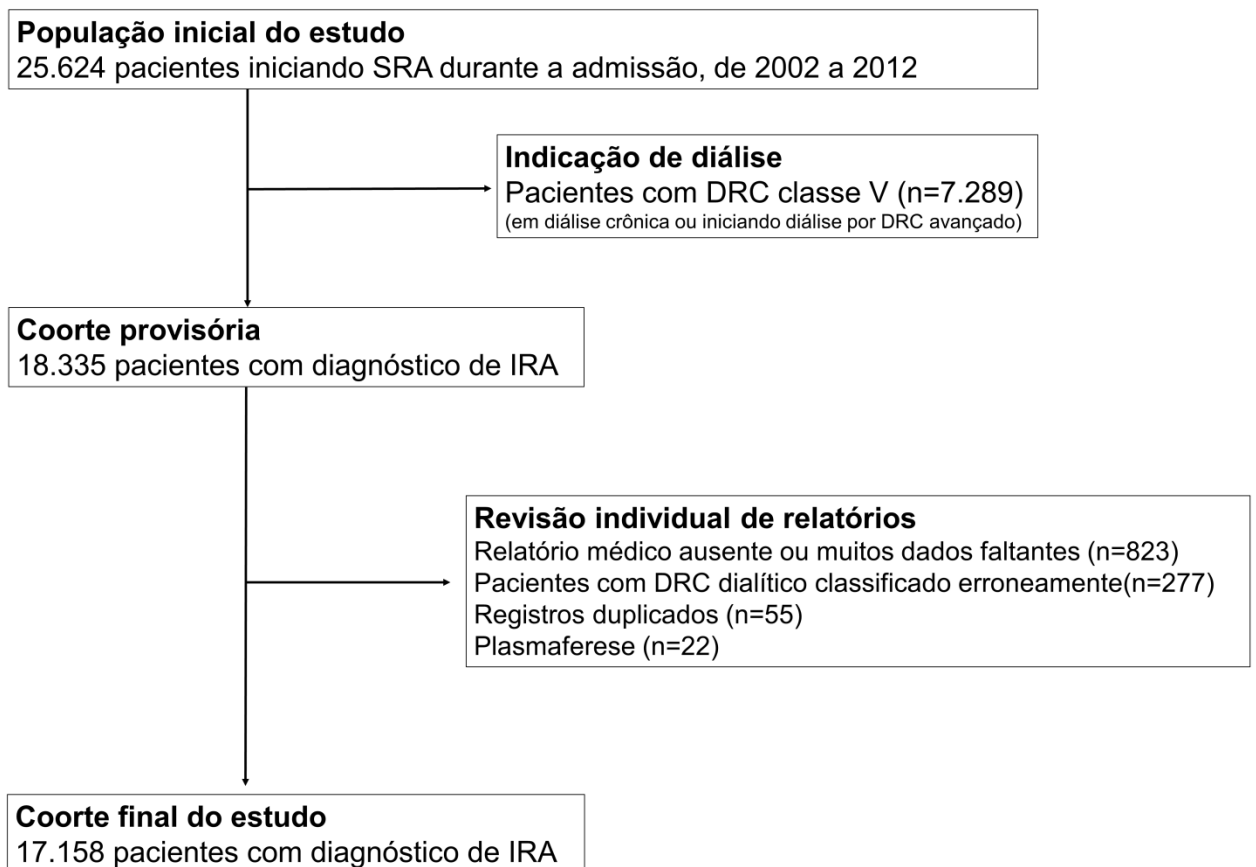
3.2 Especificações e estrutura do NefroWeb[®]

O NefroWeb[®] é um banco de dados criado a partir de um sistema de gerenciamento de dados - SQL server - da Microsoft, com integração na internet, iniciado em 2001 para fins de gerenciamento da atividade do grupo. É dividido em um módulo gerencial e um módulo clínico e epidemiológico, que serviu como base para a coleta de dados para a presente tese. Cada médico nefrologista integrante da operação inseria os dados pertinentes de cada paciente atendido pelo sistema, utilizando o acesso à internet com nome de usuário e senha individual, bem como dados de cada prescrição de diálise ao longo da internação e do suporte do paciente. O módulo clínico-epidemiológico do Nefroweb[®] teve como inspiração o estudo BEST (do inglês, *Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney*) (28), estudo multicêntrico conduzido em 23 países que pesquisou a epidemiologia da IRA grave em terapia intensiva. Integrantes da equipe de nefrologistas participaram ativamente deste estudo e foram os responsáveis pela inserção de um dos centros que representaram o Brasil no estudo BEST.

3.3 Participantes e tamanho do estudo

Durante o período analisado, 25.624 pacientes, pediátricos e adultos, foram submetidos a SRA durante a internação hospitalar. Excluímos 7.289 pacientes com diagnóstico de DRC estágio V (em diálise crônica prévia, ou iniciando diálise na admissão por uremia crônica avançada). Após a revisão individual de todos os registros remanescentes, 1.177 foram excluídos por excesso de dados faltantes ou ausência de relatório, dentre outros motivos. A coorte final compreendeu um total de 17.158 pacientes (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma do estudo



Legendas: suporte renal artificial (SRA); doença renal crônica (DRC); injúria renal aguda (IRA).
Fonte: O autor, 2021.

3.4 Entrada inicial dos dados (período 2002 a 2005)

Inicialmente, eram registradas no banco as seguintes variáveis demográficas e clínicas: idade, gênero, etnia, código CID-10 para diagnóstico de admissão e da síndrome renal, presença ou não de DRC de base, comorbidades (p. ex. hipertensão arterial, diabetes mellitus, cardiopatias crônicas), fatores precipitantes da IRA (p. ex. sepse na admissão, sepse após a admissão, choque cardiogênico), indicação para o SRA (p. ex. oligúria, hipervolemia, hipercalemia, acidose). A prescrição da diálise incluía a modalidade e parâmetros técnicos. Os desfechos principais incluíam sobrevida (com recuperação completa, parcial, ou alta em dependência de diálise. Haviam campos chamados “outro” e “indefinido”, quando o médico não tinha certeza do tipo de recuperação, excluindo a dependência de diálise) ou óbito durante a internação. Em adição, era gerado um relatório clínico detalhado para cada paciente.

3.5 Análise interina e atualização dos dados

Em 2005, uma análise interina dos primeiros 3.506 pacientes foi realizada para acessar a consistência e a necessidade de ajustes na base de dados. O momento de início do suporte renal artificial foi considerado como correspondente ao “tempo zero”, de referência para os cálculos utilizados no estudo. Os dados foram exportados em formato Excel, os registros foram anonimizados e, depois, escrutinados individualmente para verificação de consistência (adjudicação) e para categorização de variáveis. Foi observado que os diagnósticos de internação e informados no relatório médico e na classificação CID-10 eram passíveis de categorização, permitindo identificar as principais doenças associadas com a precipitação ou ocorrendo no contexto da IRA. Além disso, o cuidado em adjudicar os dados de todos os pacientes estudados, linha por linha da planilha, permitiu identificar inconformidades de relatórios e corrigir discrepâncias. Dessa forma, foi possível ajustar os dados retrospectivamente nos registros existentes e daquela data em diante, expandir a base de dados para prospectivamente registrar 80 grupos diagnósticos de admissão ou evolução hospitalar (clínicos e/ou cirúrgicos, não mutualmente exclusivos), 17 comorbidades, 11 fatores precipitantes da IRA, seis falências orgânicas associadas e seis indicações para o início do SRA. Para explorar diferenças potenciais nas variáveis clínicas e de desfecho associadas à idade, os

pacientes foram posteriormente estratificados em 13 estados etários (0-2 meses, 2 meses a 1 ano, 1 a 9 anos, 10 a 19 anos, e a cada década subsequente até a década > 100 anos).

3.6 Definições e outras categorizações

Como mencionado, o nefrologista assistente foi responsável pela avaliação do paciente, indicação da diálise e do método e por coletar os dados relevantes para alimentar o banco de dados. Isto foi feito no dia da indicação da diálise através da revisão da história clínica, exame físico e exames laboratoriais e de imagem. A coleta adicional de grande quantidade de dados, como exames laboratoriais e sinais vitais, impactaria de forma expressiva a carga de trabalho do médico, portanto nossos dados foram primariamente categorizados para facilitar a completude da coleta. A presença de DRC de base, por exemplo, foi um dado coletado pelo nefrologista com base na revisão clínica e laboratorial, história pregressa, revisão de exames antigos, se disponíveis, e em alguns casos por contato com familiares, não sendo coletados valores da creatinina e estimativa da taxa de filtração glomerular. Foi com base nesta conduta que excluímos 7.289 pacientes que estavam em diálise crônica prévia, ou iniciando diálise na admissão por uremia crônica avançada. Da mesma forma, as falências orgânicas foram definidas categoricamente, através de julgamento clínico-laboratorial à beira do leito e através da computação da contagem de falência orgânica simples (SOFC, do inglês *Simple Organ Failure Count*) (114) e do escore SOFA (do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*), pelo médico atendente. Este só foi disponível em 9.280 pacientes, portanto foi analisado apenas na estatística descritiva e nas análises bivariadas, não sendo possível utilizá-lo nas análises multivariadas. O diagnóstico de sepse foi baseado na avaliação do médico atendente com base nas definições consensuais de 2001 (115). IRA comunitária foi definida como necessidade de SRA dentro das primeiras 48h da internação hospitalar e IRA hospitalar, como casos iniciando SRA posteriormente. A revisão individual dos relatórios médicos ajudou a confirmar essas definições. A síndrome cardiorrenal (SCR) tipo I foi definida como deterioração aguda da função cardíaca levando a IRA e a SCR tipo II como anormalidades crônicas da função ventricular levando a piora da função renal (116). Os escores de cronicidade de Charlson (ECC) e o de Elixhauser (ECE) foram calculados retroativamente através do pacote *comorbidity* do software estatístico R (117), com base na extensa lista de comorbidades e situações clínicas derivadas da base de dados. A indicação da diálise ficou a cargo do nefrologista assistente, de

acordo com indicações clássicas (p.ex. hipercalemia e acidose refratárias, oligúria, azotemia crescente) ou de acordo com julgamento clínico (p.ex. acúmulo progressivo de balanço hídrico). Os métodos dialíticos empregados incluíam hemodiálise convencional intermitente (HDI), hemodiálise prolongada (HDP), hemodiálise prolongada – modo contínuo (HDP-C) e diálise peritoneal (DP). Para a análise etiológica, dividimos as entidades em 10 categorias: doenças infecciosas, etiologias cardiovasculares, etiologias cirúrgicas, neoplasias, uropatias obstrutivas, estados hipovolêmicos e outras condições inflamatórias, complicações obstétricas, disfunção hepática, doenças renais e causas variadas.

3.7 Indicadores socioeconômicos

Baseado da região geográfica da residência de cada paciente (derivado do endereço e código postal), as seguintes variáveis foram computadas: a) índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) global e estratificado em três categorias: IDHM educacional; IDHM renda; IDHM longevidade; b) Índice de Gini, que mede disparidades socioeconômica; c) renda média mensal *per capita*. Esses dados foram apresentados tanto como variáveis contínuas como categorizadas em tercis e/ou dicotomizadas de acordo com os valores médios observados no Estado do Rio de Janeiro. Esses indicadores, adaptados para municipalidades e estados, são calculados a partir do IDH geral do Brasil pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil, pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada e pela Fundação João Pinheiro, sendo disponíveis para consulta no site Atlas Brasil (<http://atlasbrasil.org.br>). Os dados apresentados foram extraídos a partir dos censos de 1991 a 2010. O IDHM é interpretado da mesma forma que o IDH global, mas no nível municipal e estadual. Varia de 0 a 1, e quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento da localidade. O IDHM permite a comparação das municipalidades brasileiras ao longo do tempo. O índice de Gini é utilizado para medir a desigualdade de renda, já ajustado pela diferença do tamanho das famílias, transferências e impostos. Sua escala varia entre 0 a 1, sendo atribuído 0 a uma situação de extrema igualdade e 1 para extrema desigualdade. Dos 17.158 pacientes, 15.186 apresentavam informações completas sobre o endereço e código postal e as análises que envolveram os fatores socioeconômicos foram realizadas neste subgrupo.

3.8 Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto foi cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto. As duas empresas atendidas pelo sistema NefroWeb[®] consentiram com a realização do estudo, desde que se mantivesse o anonimato de pacientes e se evitasse a citação dos seus nomes de fantasia ou das suas razões sociais em qualquer publicação. Devido à natureza retrospectiva e observacional do estudo, sem qualquer intervenção, dispensou-se a necessidade do termo de consentimento livre e informado, desde que se garantisse o anonimato dos pacientes envolvidos. O projeto foi aprovado pelo Parecer 1.734.281 de 19 de setembro de 2016 (ANEXO B).

3.9 Análise estatística:

- a) Comum a todos os manuscritos: os dados categóricos foram sumarizados como números e proporções e os dados contínuos/numéricos como média \pm desvio-padrão ou como mediana e intervalos interquartílicos, conforme apropriado. As análises bivariadas foram realizadas através do teste qui-quadrado para dados categóricos ou pelo teste t de Student ou pelo teste U de Mann-Whitney para dados contínuos, conforme apropriado. As análises foram realizadas no ambiente estatístico livre R e a significância estabelecida em $p < 0,05$;
- b) Manuscrito 1: As variáveis foram avaliadas para sua influência do desfecho dicotômico de morte ou sobrevivência durante a admissão hospitalar. Os p-valores das análises bivariadas foram corrigidos para comparações múltiplas pelo procedimento de Benjamini-Hochberg (FDR, do inglês *false discovery rate*). Conduzimos análises de regressão logística bivariada para analisar fatores associados com a mortalidade intra-hospitalar, e apenas variáveis com $p < 0.10$ no teste de Wald foram consideradas para a análise multivariada. Como análise de sensibilidade, adicionamos a variável hospital (indicando cada instituição participante do estudo) como variável de efeito fixo aos testes bivariados; não houve mudança significativa nos parâmetros

estimados dos modelos. Conduzimos então uma regressão logística multinível, hierárquica, tomando a variável hospital de admissão como variável de efeito randômico. Utilizamos o pacote *lmer4* do R para tais análises (118). Após verificação de colinearidade (variáveis com fator de inflação de variância > 5 foram excluídas), selecionamos variáveis para inclusão como efeitos fixos no modelo multivariado, tendo como critérios a plausibilidade médica e epidemiológica de acordo com o conhecimento atual, incluindo as seguintes: variáveis demográficas (idade, sexo, etnia), fatores precipitantes (sepse na admissão, sepse tardia, SCR tipo I, disfunção hepática, hipovolemia, nefrotoxicidade), indicação para SRA (oligúria, hipervolemia, acidose), comorbidades (DRC de base, escores de ECC e ECE), cenários de admissão (tipo de hospital, IRA comunitária ou hospitalar, admissão médica, admissão em CTI) e gravidade da apresentação (ventilação mecânica, vasopressores, número de falências orgânicas). O modelo final foi selecionado em uma abordagem criteriosa objetivando parcimônia através da minimização dos critérios de Akaike (AIC). A performance e discriminação do modelo foi acessado pela análise da matriz de confusão e pela curva *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). A calibração do modelo foi realizada pelo teste de Hosmer-Lemeshow, porém considerando um modelo não hierárquico, no qual a variável hospital foi considerada como efeito fixo, ao lado de todas as outras do modelo multivariado. Os resultados foram reportados como *odds ratios* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Considerando a heterogeneidade dos hospitais e instituições médicas envolvidas, conduzimos uma análise adicional de sensibilidade pela estratificação dos hospitais de acordo com número de leitos (pequeno: < 50 leitos; médio: 51 a 150 leitos e grande: > 151 leitos) e conduzindo um ajuste no modelo com essa variável adicional. Por fim, foi conduzida uma análise de sobrevida estratificada pelos 13 estratos etários, descrita através de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de *log-rank* para significância e através de um modelo de efeitos mistos de riscos proporcionais de Cox ajustada para gênero, etnia, fenótipos da IRA (aguda x DRC prévia; oligúrica x não oligúrica; séptica x não séptica; comunitária x adquirida no hospital) e pelo ECC, novamente com a variável hospitais individuais como efeito randômico. Resultados foram reportados

- como *hazard ratios* (HR) com IC de 95%. A análise dos resíduos de Schoenfeld foi realizada para analisar os riscos proporcionais do modelo;
- c) Manuscrito 2: os grupos etiológicos foram comparados com o teste de qui-quadrado para dados categóricos ou pelo teste de Kruskal-Wallis com o pós-teste de Dunn para dados numéricos, conforme apropriado. Na análise exploratória também realizamos análises da distribuição etária dos 80 diagnósticos primários pela idade e os foram dispostos em forma de diagramas de caixa (box-plots). Um diagrama de Venn ilustrativo com até três interações entre os grupos etiológicos foi criado através do pacote *euler* do R (119). Um gráfico com 100 interseções (10 mais frequentes para cada um dos 10 grupos etiológicos) foram geradas pelo pacote *UpSet* do R (120). Curvas de sobrevida entre os grupos etiológicos foram visualizadas pelo método de Kaplan-Meier, com o teste de log-rank para significância. Associações entre 80 etiologias individuais e mortalidade hospitalar foram avaliadas usando regressão de efeitos mistos de Cox univariada (hospitais individuais como variável randômica), visualizada através de gráficos de *forest plot* e descrita como HR com IC de 95%. Posteriormente, cada modelo foi ajustado para idade, gênero, gravidade da apresentação e comorbidades (ECC), para avaliação da mortalidade por etiologia com ajuste para confundidores. Resultados apresentados como HR com IC de 95%. A análise dos resíduos de Schoenfeld foi realizada para cada modelo para analisar os riscos proporcionais;
- d) Manuscrito 3: Os grupos foram estratificados entre pacientes atendidos em hospitais privados vs. públicos. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de *log-rank* para significância foram construídas para comparar sobrevida de pacientes tratados em hospitais públicos versus privado e entre o IDHM e renda, estes dicotomizados pela média dos valores no estado do Rio de Janeiro. Construímos um modelo de efeitos mistos de riscos proporcionais de Cox para estudar a sobrevida entre esses grupos, tendo as seguintes variáveis como ajuste: idade, sexo, etnia, índice de Gini, renda per capita (estes dois índices estratificados para a média estado do Rio de Janeiro), fenótipo da IRA (aguda x doença renal preexistente; oligúrica x não oligúrica; adquirida no hospital x comunitária; séptica x não séptica), gravidade da apresentação (número de falências orgânicas) e comorbidades

(ECC). Para eliminar efeitos de confundidores residuais, uma análise por escore de propensão, com balanceamento entre os grupos público e privado foi realizado através do pareamento por variáveis demográficas, comorbidades, falências orgânicas, indicações de dialise, fatores precipitantes da IRA e tamanho do hospital. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e modelo de riscos proporcionais de Cox foram aplicados nesta amostra pareada para análise. Resultados foram reportados como HR com IC de 95%. Resíduos de Schoenfeld foram analisados para testar os pressupostos dos modelos. Finalmente, correlações de Pearson foram conduzidas para comparar diferenças potenciais entre o IDHM e o índice de Gini com a renda per capita, em pacientes atendidos em hospitais públicos e privados.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes, instituições médicas e localidades atendidas

Durante o período analisado (2002-2012), 25.624 pacientes, pediátricos e adultos, foram submetidos a SRA durante a internação hospitalar. Após exclusão dos casos de doença renal crônica (já em diálise crônica ou iniciando diálise na internação), e após revisão do prontuário e demais exclusões, 17.158 pacientes foram analisados (Figura 1).

Durante esse período, 170 instituições públicas e privadas foram atendidas pela equipe, das quais 139 eram instituições privadas e 31, públicas (lista completa no ANEXO A). Os hospitais foram classificados de acordo com o porte (pequeno: até 50 leitos; médio: de 51 a 150 leitos e grande: maior que 151 leitos) e de acordo com a especialidade (Tabela 5 e Figura 5, legendas A e B).

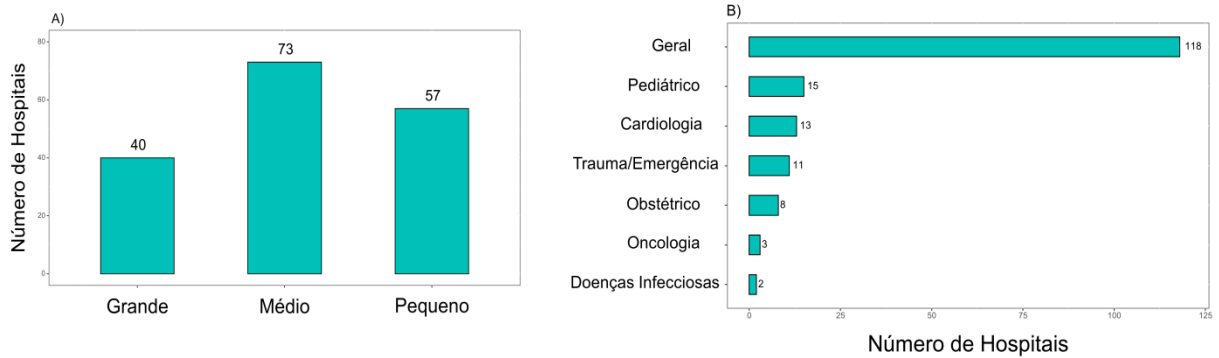
Tabela 5 - Distribuição dos hospitais privados e públicos do estudo

	Todos (n = 170)	Privados (n = 139; 81.8%)	Públicos (n = 31; 18.2%)
Tamanho (número de leitos)			
Pequeno (<50)	57 (33,5%)	57 (41%)	0 (0%)
Médio (51–150)	73 (42,4%)	62 (44,6%)	11 (32,3%)
Grande (>151)	40 (24,1%)	20 (14,4%)	20 (67,7%)
Especialidade			
Geral	118 (70,0%)	106 (75,2%)	12 (41,4%)
Pediátrica	15 (8,8%)	12 (8,5%)	3 (10,3%)
Cardiologia	13 (7,6%)	11 (7,8%)	2 (6,9%)
Trauma/emergência	11 (6,5%)	3 (2,1%)	8 (27,6%)
Obstetrícia	8 (4,7%)	7 (5,0%)	1 (3,5%)
Oncologia	3 (1,8%)	2 (1,4%)	1 (3,4%)
Doenças infecciosas	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (6,9%)

Fonte: O autor, 2021.

Observamos uma prevalência maior de hospitais de porte pequeno ou médio na coorte, principalmente no setor privado comparado ao público, que exibiu mais hospitais de porte médio e alto. Na rede privada predominou hospitais gerais e na pública, houve maior distribuição entre as especialidades, por exemplo, com mais hospitais de trauma/emergência, oncologia e doenças infecciosas.

Figura 5 - Distribuição dos hospitais

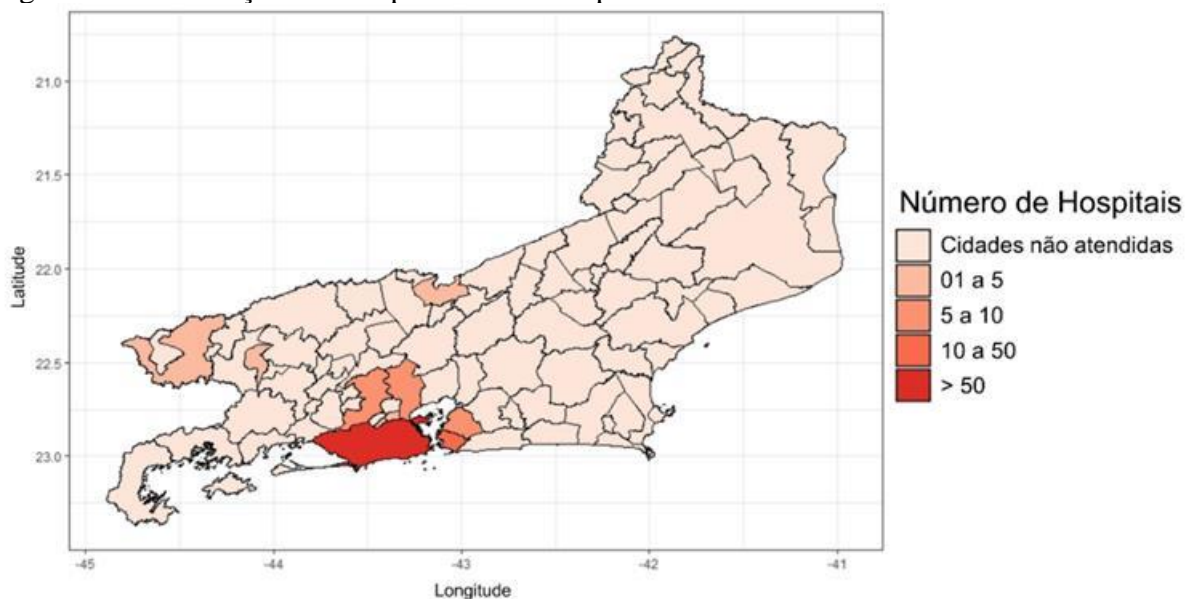


Legenda: A) quanto ao porte; B) em relação à especialidade.
Fonte: O autor, 2021.

A Figura 6 mostra a distribuição geográfica dos hospitais e clínicas atendidas, destacando a concentração na região metropolitana do estado. Na Figura 7, legenda A, observamos a distribuição do município de origem do paciente atendido, com representatividade mais difusa no estado, porém com predomínio da região metropolitana, destacando os municípios do Rio de Janeiro, Niterói e São Gonçalo (Figura 7, legenda B, os 10 municípios com mais pacientes).

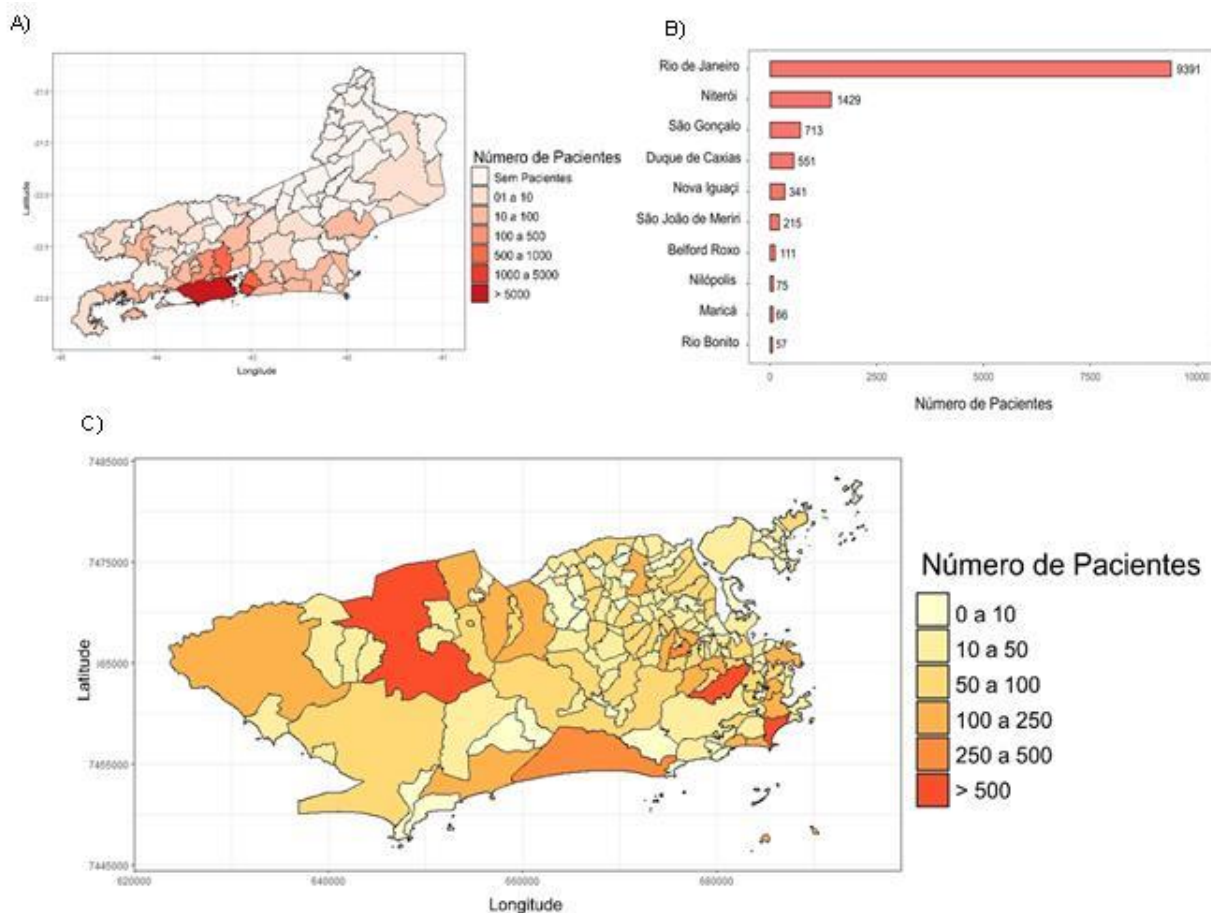
Na Figura 7, legenda C, é mostrada a distribuição populacional nos bairros da cidade do Rio de Janeiro, com os bairros de Copacabana, Tijuca e Campo Grande com maior número proporcional de pacientes.

Figura 6 - Distribuição dos hospitais e clínicas por cidade no Estado do Rio de Janeiro



Fonte: O autor, 2021.

Figura 7 - Distribuição geográfica dos pacientes no estado e município do Rio de Janeiro



Legenda: A) de acordo com o município de origem; B) 10 municípios com maior número de pacientes atendidos; C) nos bairros no município do Rio de Janeiro.

4.2 Apresentação dos Manuscritos produzidos

Nas próximas sessões, serão apresentados os quatro manuscritos produzidos, dos quais o primeiro foi submetido e está sob revisão por pares na revista PlosOne (comprovante de submissão no ANEXO C), os segundo e terceiro aguardam a publicação do primeiro para submissão, no sentido de referenciá-lo na sessão de métodos, para evitar repetitividade, e o quarto, um artigo de revisão, foi aceito e publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia (30).

4.3 Manuscrito 1 - A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury (Artigo submetido)

A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury

Conrado Lysandro R. Gomes^{1,2}, Thais Lyra Cleto Yamane¹, Frederico Ruzani^{1,2}, José Hermógenes Rocco Suassuna^{1,2}

¹ Clinical and Academic Unit of Nephrology, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Faculty of Medical Sciences. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil.

² Kidney Assistance Ltd., Rio de Janeiro, Brazil.

ABSTRACT

Background: Current information about AKI epidemiology in developing nations derives mainly from isolated centers, with few quality multicentric epidemiological studies. Our objective was to describe a large cohort of patients with dialysis-requiring AKI derived from ordinary clinical practice within a large metropolitan area of an emerging country, assessing the impact of age and several clinical predictors on patient survival across the spectrum of human life.

Methods: We analysed registries drawn from 170 hospitals and medical facilities in Rio de Janeiro, Brazil, in an eleven-year period (2002–2012). The study cohort was comprised of 17,158 paediatric and adult patients. Data were analysed through hierarchical logistic regression models and mixed-effects Cox regression for survival comparison across age strata.

Results: Severe AKI was mainly hospital-acquired (72.6%), occurred predominantly in the intensive care unit (ICU) (84.9%), and was associated with multiple organ failure (median SOFA score, 11; IQR, 6–13). The median age was 75 years (IQR, 59–83; range, 0–106 years). Community-acquired pneumonia was the most frequent admission diagnosis (23.8%), and sepsis was the overwhelming precipitating cause (72.1%). Mortality was 71.6%, and was higher at the age extremes. Poor outcomes were driven by age, mechanical ventilation, vasopressor support, liver dysfunction, type 1 cardiorenal syndrome, the number of failing organs, sepsis at admission, later sepsis, the Charlson score, and ICU admission. Community-acquired AKI, male gender, and pre-existing chronic kidney disease were associated with better outcomes.

Conclusions: Our study adds robust information about the real-world epidemiology of dialysis-requiring AKI, with considerable clinical detail. AKI is a heterogeneous syndrome with variable clinical presentations and outcomes, including differences in the age of presentation, comorbidities, frailty state, precipitation causes, and associated diseases. In the cohort studied, AKI phenotype bore more similarities to that of upper-income countries, as opposed to the pattern traditionally associated with resource-limited economies.

Key words: acute kidney injury; epidemiology; dialysis; cohort study; hospital mortality; developing country

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a persistent health challenge associated with significant short- and long-term adverse consequences (1-3). Once classified in relatively few categories, it is now clear that AKI is a syndrome that comes in many guises, with varying risk factors, causes, clinical features, severity, and prognoses (4). Although there is a fair amount of large-scale information on the epidemiology and features of AKI, the large administrative databases that enable the study of AKI at the population level are generally not collected for clinical research. This may limit the depth and breadth of the data content and, consequently, the ability to mirror real-world clinical practice (5, 6).

Significant knowledge gaps remain concerning the geographical variation of AKI and its differing outcomes (7). Current information regarding AKI epidemiology in developing nations derives mainly from isolated centres, with few quality, multicentric, epidemiological studies available. The International Society of Nephrology launched the Oby25 initiative almost a decade ago to eliminate or at least reduce avoidable AKI-related deaths worldwide by 2025 (1). A stated purpose behind that endeavour was to generate more comprehensive information regarding the worldwide epidemiology of AKI.

This study reports on a large and detailed cohort of dialysis-requiring AKI, sequentially drawn from ordinary clinical practice in hospitals and other health facilities within a large metropolitan area of an upper-middle-income economy. We aimed to gain insight into the clinical heterogeneity of urban AKI and assess the impact of age across the spectrum of human life, predisposing factors, comorbidities, frailty, precipitation causes, associated diseases, and concurrent organ failure on patient survival.

Material and methods

The study protocol was approved by Pedro Ernesto University Hospital's Institutional Review Board, which waived the need for informed consent based on the observational and non-interventional nature of the study. This manuscript adheres to the STROBE guidelines for cohort studies.

Study design and settings

This was an 11-year (2002–2012) prospective, multicentre cohort study on the clinical characteristics and outcomes of AKI in the metropolitan area of Rio de Janeiro. It involved 170 hospitals and medical facilities of both private and public governance. Dialysis modalities included peritoneal dialysis and haemodialysis with standard machinery in conventional

intermittent dialysis, sustained low-efficiency dialysis (SLED), or slow-continuous dialysis (SCHD) modes. After nephrology referral and renal replacement therapy (RRT) indication, data was entered by attending nephrologists in the clinical module of NefroWeb, a customised Microsoft SQL server database (S1, Section 1.1 and 1.2).

Participants, inclusion and exclusion criteria and study size

All adult or paediatric patients admitted to one of the 170 hospitals and medical facilities and that required dialysis during hospitalization were eligible for inclusion in this cohort. Out of the 25,624 patients who were dialyzed, we excluded 7,289 patients diagnosed with end-stage kidney disease (either on previous chronic outpatient RRT or chronic kidney disease (CKD) patients commencing dialysis treatment at the time of hospital admission). After individual record review, we excluded an additional 1,177 patients with incomplete data. The final study cohort comprised of 17,158 patients (Fig 1).

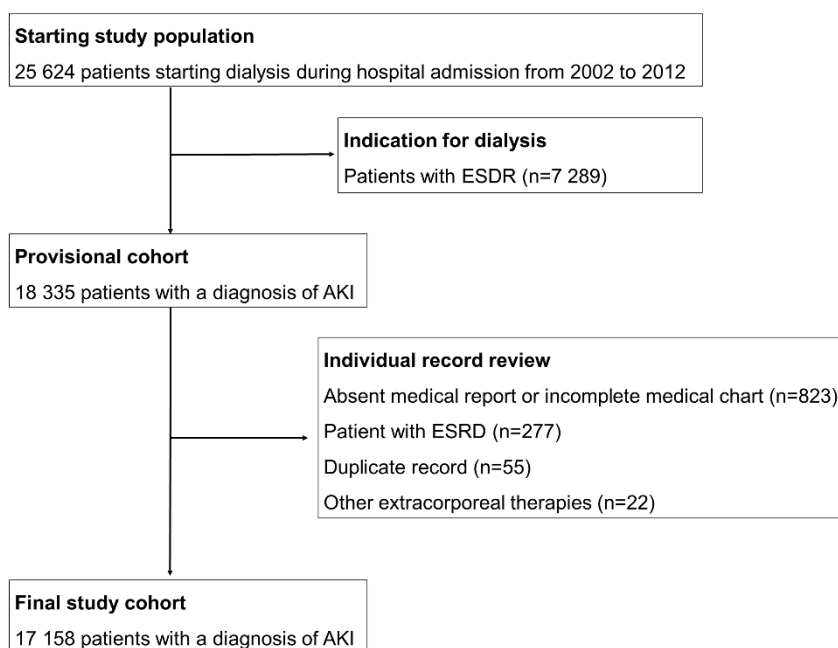


Figure 1. Study Flowchart. ESRD, end-stage renal disease; AKI, acute kidney injury.

Data collection and initial variables

We recorded the following demographic and clinical variables: age, sex, self-declared race, ICD-10 codes for the clinical diagnosis upon admission and the renal syndrome, pre-existing non-dialytic CKD, comorbidities, precipitating causes of AKI, indications for RRT, and hospital governance (public or private). Variables regarding RRT prescription were also logged (S1,

Section 1.3). The outcomes were hospital mortality and renal status at discharge (dialysis dependence and partial or complete recovery) (8).

Database entries and review

After the first 3,506 patients, we performed an interim analysis to assess consistency and ascertain the need for adjustments in the data collection instrument. We noticed that many entries were amenable to subcategorization, enabling refinement in identifying the major diseases and risk factors associated with AKI development. We adjusted these entries retrospectively in the existing records, and from that date on, we expanded the database to prospectively record 80 non-mutually exclusive diagnostic groups, 17 comorbid conditions, 11 precipitation factors, six associated failing organs or systems, and six indications for the initiation of RRT (S1, Section 1.3)

To further explore potential differences in age-associated clinical variables and outcomes, we stratified patient data into 13 age groups (0–2 months, two months to 1 year, 1–9 years, 10–19 years, and every subsequent decade until >100 years of age). Records were reviewed for implausible value, event ascertainment, adjudication, and data cleaning by a paediatric nephrologist (TLCY) and two adult nephrologists (CLRG, JHRS).

Other inputs and definitions

We defined associated organ failure categorically by a simple organ failure count (SOFC) (9) and sequential organ failure assessment (SOFA) scoring (S1, Section 1.3). The diagnosis of sepsis was based on the 2001 consensus definition (10), as ascertained by the attending physician. We defined community-acquired AKI as a dialysis requirement within the first 48 hours of hospital admission and confirmed it by record review. We considered later cases as hospital-acquired. Cardiorenal syndrome (CRS) type I was defined as an acute cardiac injury episode leading to AKI, and CRS type II was defined as an existing chronic abnormality in cardiac function that was followed by worsening kidney function (11). The Charlson comorbidity score (CCS) and Elixhauser comorbidity score (ECS) were derived from the extensive list of comorbidities and clinical diagnoses available in the database, and calculated using an R comorbidity package (12).

Statistical analysis

Analyses were performed with the R statistical environment. Significance was set at $p < 0.05$. Categorical variables were summarized as the number and the percentage of observations and were compared with the chi-square test. Continuous variables were summarised as the mean and standard variation or median and interquartile range (IQR). They were compared with the

student t-test and the Mann-Whitney U test, as appropriate. We evaluated variables for their influence on the dichotomous outcome of survival or death during hospital admission. We adjusted p-values for multiple comparisons by the BH method (false discovery rate). We performed bivariate two-level hierarchical logistic regression to analyse factors associated with in-hospital mortality (the individual hospitals were the random effect variable), and we considered only variables with $p < 0.10$ for the multivariate regression analyses. After verification of collinearity (we excluded variables with inflation variation factor > 5), variables selected for inclusion as fixed-effects in the two-level hierarchical multivariate logistic regression model were those with biological or plausible rationale according to current knowledge and included the following: demographic variables (age, sex, race), precipitating causes (sepsis at admission, later sepsis, liver dysfunction, CRS type I, hypovolaemia, nephrotoxicity), settings (hospital governance, community vs. hospital-acquired AKI, medical admission, intensive care unit [ICU] admission), indication for dialysis (oliguria, hypervolaemia, acidaemia), comorbidities (pre-existing CKD, CCS and ECS scores), and severity of presentation (mechanical ventilation, vasopressors, number of failing organs). We considered individual hospitals as the random effect variable. We selected the final model using a criterion-based approach by minimising the Akaike information criterion and calculating the area under the receiver operating characteristic curve. Effect estimates are presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). To assess the model's calibration, we conducted the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test on a non-hierarchical logistic regression model in which we included all the above covariates, including individual hospitals, as an additional fixed-effect. In addition to considering individual hospitals as random effects in the multilevel model and acknowledging the heterogeneity of medical institutions involved (i.e., the predominance of medium and small private medical facilities), we conducted an additional sensitivity analysis after stratifying patients according to hospital size (small, < 50 beds; medium, 51–150 beds; large, > 151 beds). Finally, considering the wide range of age distribution, from new-borns to centenarians, we analysed age-stratified hospital survival curves by the Kaplan-Meier method with the log-rank test. We also analysed age-stratified survival by a mixed-effects Cox regression model adjusted for sex, race, AKI phenotypes, and the CCS, considering individual hospitals as a random effect. We analysed the Schoenfeld residuals to verify the model's assumptions.

Results

Demographic characteristics and comorbidities (Table 1)

The median age was 75 years (IQR, 59–83; range, 0–106 years), 84.3% of the cohort was white, and 54.2% were males. The paediatric population (< 18 years) comprised only 3.8% of the cohort (S1, Section 2, eTables 2a–2c). Age distribution was stable across the study period (S2, eFig 1a and 1b). Arterial hypertension (43.6%), heart disease (32.4%), CKD (31.7%), diabetes mellitus (20.6%), and neoplastic disease (14.22%) were the most frequent comorbidities.

Table 1. Description of patient demography and other clinical aspects at hospital admission

	All (n=17158)	Survivors (n=4870)	Non-survivors (n=12288)	OR (95% CI)	p value ^a
Age	75 (59–83)	67 (52–78)	77 (64–85)	1.02 (1.01–1.02)	p<0.001
Gender					
Male	9302 (54.2%)	2862 (58.8%)	6440 (52.4%)	Ref.	
Female	7856 (45.8%)	2008 (41.2%)	5848 (47.6%)	1.29 (1.21–1.38)	P<0.001
Ethnicity					
White	14218 (82.9%)	3864 (79.6%)	10314 (84.2%)	Ref.	
Afro-Brazilian	2877 (16.8%)	978 (20.1%)	1891 (15.4%)	0.82 (0.71–0.94)	P<0.01
Asian	62 (0.4%)	14 (0.3%)	48 (0.4%)	ns	ns
Indigenous	1 (0.00%)	0 (0.00%)	1(0.00%)	ns	ns
Hospital governance					
Private	16020 (93.4%)	4418 (90.7%)	11602 (94.4%)	1.73 (1.52–1.95)	p<0.001
Public	1138 (6.6%)	452 (9.3%)	686 (5.6%)	Ref.	
Comorbidities					
Arterial hypertension	7475 (43.6%)	2203 (45.2%)	5272 (42.9%)	0.90 (0.85–0.97)	p<0.05
Heart disease	5555 (32.4%)	1561 (32.1%)	3994 (32.5%)	1.02 (0.95–1.09)	p=0.739
Diabetes mellitus	3539 (20.6%)	1115 (22.9%)	2424 (19.7%)	0.82 (0.76–0.89)	p<0.001
Neoplastic disease	2437 (14.2%)	727 (14.9%)	1710 (13.9%)	0.92 (0.83–1.01)	p=0.105
Peripheral arterial disease	1888 (11.0%)	519 (10.7%)	1369 (11.1%)	1.05 (0.94–1.17)	p=0.425
Neurologic disease	1722 (10.0%)	334 (6.9%)	1388 (11.3%)	1.72 (1.52–1.96)	p<0.001
Lung disease	1396 (8.1%)	237 (4.9%)	1159 (9.4%)	2.03 (1.76–2.35)	p<0.001
Immobilization	724 (4.2%)	132 (2.7%)	592 (4.8%)	1.81 (1.50–2.20)	p<0.001
Liver disease	671 (3.9%)	91 (1.9%)	580 (4.7%)	2.60 (2.09–3.27)	p<0.001
Obesity	634 (3.7%)	204 (4.1%)	430 (3.5%)	0.82 (0.70–0.98)	p<0.065
Immunodeficiency	513 (3.0 %)	146 (3.0 %)	367 (3.0%)	0.99 (0.82–1.21)	p=0.969
CCS (mean ± SD)	2.02 ± 0.87	1.94 ± 0.88	2.05 ± 0.85	1.15 (1.11–1.20)	p<0.001
ESC (mean± SD)	3.00 ± 1.46	2.89 ± 1.47	3.04 ± 1.42	1.07 (1.04–1.09)	p<0.001

Data presented as median (IQR) or frequency; OR: odds ratio (univariate logistic regression); CCS: Charlson comorbidity score; ESC: Elixhauser comorbidity score; ICU: Intensive care unit; ns: non-significant. ^a p values adjusted for multiple comparisons by the FDR method.

Hospital admission, associated diagnosis, and severity of presentation (Table 2)

Most of the AKI cases were admitted to medical services (75.1%) and initiated dialysis in an ICU (84.9%). Community-acquired pneumonia was the principal medical diagnosis (23.8%), followed by hospital-acquired pneumonia (15.9%), ischaemic heart disease (9.0%), and heart failure (8.1%). Emergency abdominal surgery (4.4%), cardiac surgery (4.4%), and surgery of the spine-pelvis-hip-knee axis were the primary surgical diagnoses (S2, eFig 2). Table 2 also

shows the association of the main AKI-associated conditions with the odds of mortality. The cohort had a high disease severity: 74.8% of the patients were on mechanical ventilation, 70.7% were on vasopressor support, and the median SOFA score was 11 (IQR, 6–13). Isolated AKI occurred in 17.9% of the patients. Across all the 13 different age strata, AKI was predominantly associated with at least two concurrent failing organs, particularly in children aged under one year and in adults over 70 years of age (S2, eFig 3).

Table 2. Hospital admission, associated diagnosis, and severity of presentation at the day of RRT initiation

	All (n=17158)	Survivors (n=4870)	Non-survivors (n=12288)	OR (95% CI)	p value ^a
Clinical setting (%)					
Medical	12892 (75.1%)	3403 (69.9%)	9489 (77.2%)	Ref.	
Surgical	3186 (20.7%)	906 (20.7%)	2280 (20.7%)	1.00 (0.90 – 1.11)	p=0.958
Obstetric	117 (0.7%)	79 (1.6%)	38 (0.3%)	0.19 (0.12–0.28)	p<0.001
Urological	618 (3.5%)	402 (8.3%)	216 (1.8%)	0.21 (0.17–0.25)	p<0.001
ICU admission	14710 (84.9%)	3729 (75.5%)	10981 (88.6%)	2.51 (2.30–2.73)	p<0.001
Main medical diagnoses ^b					
Community-acquired pneumonia	4081 (23.8%)	702 (14.4%)	3379 (27.5%)	2.25 (2.06–2.46)	p<0.001
Hospital-acquired pneumonia	2722 (15.9%)	443 (9.1%)	2279 (18.6%)	2.27 (2.04–2.53)	p<0.001
Ischemic heart disease	1550 (9.0%)	459 (9.4%)	1091 (8.9%)	0.93 (0.83–1.05)	p=0.277
Acute decompensated heart failure	1387 (8.1%)	451 (9.3%)	936 (7.6%)	0.80 (0.71–0.90)	p<0.001
Abdominal sepsis	1329 (7.7%)	304 (6.2%)	1025 (8.3%)	1.36 (1.19–1.56)	p<0.001
Urinary tract infection	1302 (7.6%)	405 (8.3%)	897 (7.3%)	0.86 (0.76–0.98)	P<0.06
Drug-induced nephrotoxicity	1208 (7.0%)	474 (9.7%)	734 (6.0%)	0.58 (0.52–0.66)	p<0.001
Sepsis unknown/unspecified origin	1199 (7.0%)	231 (4.7%)	968 (7.9%)	1.71 (1.48–1.99)	p<0.001
Cerebrovascular accident	1065 (6.2%)	216 (4.4%)	849 (6.9%)	1.59 (1.37–1.86)	p<0.001
Skin and soft tissue sepsis	738 (4.3%)	222 (4.6%)	516 (4.2%)	0.91 (0.78–1.07)	p=0.305
Main surgical diagnoses ^b					
Abdominal emergency	758 (4.4%)	183 (3.8%)	575 (4.7%)	1.25 (1.06–1.49)	p<0.05
Cardiac surgery	752 (4.4%)	257 (5.3%)	495 (4.0%)	0.75 (0.64–0.88)	p<0.001
Spine-pelvis-hip-knee surgery	491 (2.9%)	105 (2.2%)	368 (3.1%)	1.47 (1.18–1.83)	p<0.001
Elective surgery	269 (1.6%)	101 (2.1%)	168 (1.4%)	0.65 (0.51–0.84)	p<0.001
Major trauma (except head)	254 (1.5%)	81 (1.7%)	173 (1.4%)	0.84 (0.64–1.10)	p=0.261
Vascular surgery	246 (1.4%)	81 (1.6%)	165 (1.4%)	0.80 (0.61–1.05)	p=0.127
Head trauma	208 (1.2%)	44 (0.9%)	164 (1.3%)	1.48 (1.07–2.09)	P<0.06
Neurosurgery (non-trauma)	158 (0.9%)	32 (0.6%)	126 (1.0%)	1.56 (1.07–1.34)	P<0.06
Organ failure					
Mechanical ventilation	12829 (74.8%)	2388 (49.0%)	10441 (85.0%)	5.87 (5.45–6.33)	p<0.001
Vasopressor support	12122 (70.7%)	2178 (44.7%)	9944 (80.9%)	5.24 (4.87–5.60)	p<0.001
Neurological	5913 (34.5%)	1043 (21.4%)	4870 (39.6%)	2.40 (2.23–2.60)	p<0.001
Coagulation	1761 (10.3%)	311 (6.4%)	1450 (11.8%)	1.96 (1.72–2.23)	p<0.001
Liver	1165 (6.8%)	195 (4.0%)	970 (7.9%)	2.05 (1.75–2.410)	p<0.001
Gastrointestinal	860 (5.0%)	175 (3.6%)	685 (5.6%)	1.58 (1.34–1.88)	p<0.001
No additional failure	3066 (17.9%)	1993 (40.9%)	1073 (8.7%)	Ref.	
1 additional failure	1723 (10.0%)	699 (14.4%)	1024 (8.3%)	2.72 (2.41–3.07)	p<0.001
2 additional failures	5787 (33.7%)	1154 (23.7%)	4633 (37.7%)	7.45 (6.76–8.23)	p<0.001
≥ additional 3 failure	6582 (38.4%)	1024 (21.0%)	6582 (45.3%)	10.08 (9.12 –11.14)	p<0.001
SOFA score ^c	11 (6–13)	7 (4–12)	12 (8–15)	1.14 (1.13–1.15)	p<0.001

Data presented as median (IQR) or frequency; RRT: renal replacement therapy; OR: odds ratio (univariate logistic regression); CRS: cardiorenal syndrome; SOFA: sequential organ failure assessment. ^a p values adjusted for multiple comparisons by the FDR method. ^b Most frequent diagnoses out of 80 primary non-exclusively diagnostic categories. ^c The SOFA score was available for 9280 patients.

AKI phenotype, precipitating causes, and RRT aspects (Table 3)

The AKI phenotype was more frequently de novo (68.3%) and hospital-acquired (72.6%). Sepsis was the most common precipitating cause, both upon admission (45.3%) or further along the hospital course (26.8%) (Fig 2a). We observed significantly higher odds for mortality in patients with sepsis on admission and those that developed sepsis at a later stage (OR, 1.81; 95% CI, 1.69–1.94; and OR, 2.05; 95% CI, 1.84–2.18; respectively). Among the precipitating causes of AKI, liver dysfunction carried the highest risk for mortality (OR, 4.09; 95% CI, 2.84–6.13) (Fig 2b). Rates of sepsis and other precipitating causes of AKI were relatively stable across the 11-year period (S2, eFig 4).

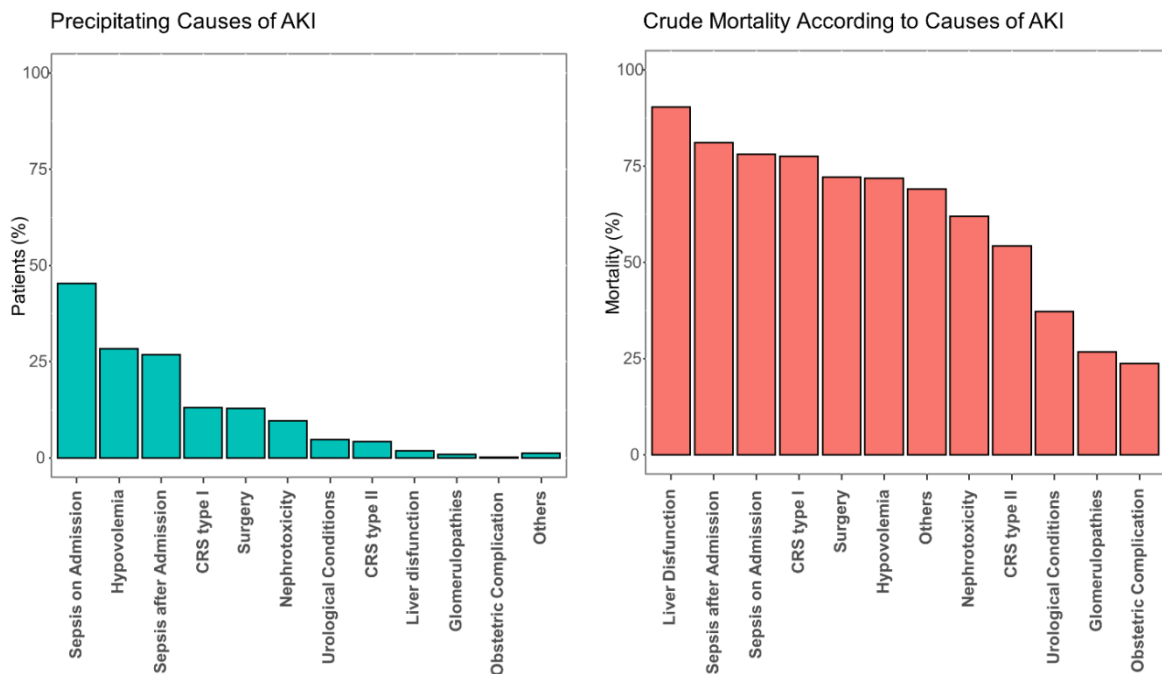


Figure 2. a) Precipitating causes of AKI and b) Crude mortality rates. Causes are not mutually exclusive. CRS: cardiorenal syndrome.

The leading causes for initiating RRT were azotaemia (84.1%), oliguria (75.8%), and acidosis (73.8%). The most prevalent initial treatment modality was SLED (45.3%). The median length of hospital stay before RRT initiation was seven days (IQR, 2–16).

Overall mortality predictors

Crude hospital mortality was 71.6% and remained relatively stable throughout the study period

Table 3. AKI and RRT aspects at the day of dialysis initiation

	All (n=17158)	Survivors (n=4870)	Non-survivors (n=12288)	OR (95% CI)	p value ^a
AKI category					
ACKD	5440 (31.7%)	1961 (40.3%)	3478 (28.3%)	Ref.	
De novo AKI	1178 (68.3%)	2909 (59.7%)	8809 (71.7%)	1.70 (1.59–1.82)	p<0.001
Setting					
Hospital-acquired AKI	12460 (72.6%)	2721 (55.9%)	9739 (79.3%)	Ref.	
Community-acquired AKI	2698 (27.4%)	2149 (44.1%)	2549 (20.7%)	0.33 (0.30–0.35)	p<0.001
Precipitating causes of AKI					
Sepsis on admission	7767 (45.3%)	1703 (35.0%)	6064 (49.4%)	1.81 (1.69–1.94)	p<0.001
Hypovolemia	4880 (28.4%)	1373 (28.2%)	3507 (28.5%)	1.01 (0.94–1.09)	p=0.650
Sepsis after admission	4598 (26.8%)	869 (17.8%)	3729 (30.4%)	2.05 (1.84–2.18)	p<0.001
CRS type 1	2245 (13.1%)	504 (10.3%)	1741 (14.2%)	1.42 (1.29–1.58)	p<0.001
Major surgery	2207 (12.9%)	614 (12.6%)	1593 (13.0%)	1.02 (0.93–1.14)	p=0.546
Nephrotoxicity	1652 (9.6%)	628 (12.9%)	1024 (8.3%)	0.61 (0.55–0.68)	p<0.001
Urinary tract obstruction	833 (4.9%)	522 (10.7%)	311 (2.5%)	0.21 (0.18–0.24)	p<0.001
CRS type 2	727 (4.2%)	332 (6.8%)	395 (3.2%)	0.45 (0.39–0.52)	p<0.001
Liver dysfunction	334 (2.0%)	32 (0.2%)	302 (1.8%)	4.09 (2.84–6.13)	p<0.001
Glomerular disease	164 (1.0%)	120 (2.5%)	44 (0.4%)	0.14 (0.09–0.19)	p<0.001
Obstetric complication	111 (0.7%)	75 (1.6%)	36 (0.3%)	0.12 (0.05–0.25)	p<0.001
Other	194 (1.1%)	60 (1.2%)	134 (1.1%)	0.88 (0.65–1.20)	p=0.456
1 factor	10381 (60.5%)	3164 (65.0%)	7217 (58.7%)	Ref.	
2 factors	5654 (33.0%)	1448 (29.7%)	4206 (34.2%)	1.27 (1.18–1.36)	p<0.001
≥ 3 factors	1123 (6.6%)	258 (5.3%)	865 (7.0%)	1.46 (1.27–1.7)	p<0.01
Renal SOFA ^b					
Renal SOFA (mean ± SD)	3.35 ± 0.87	3.43 ± 0.83	3.28 ± 0.89	0.86 (0.82–0.91)	p<0.01
Renal SOFA > 2 (points)	79.1%	82.5%	77.9%	0.74 (0.66–0.83)	p<0.01
Criteria for commencing RRT					
Azotaemia	14428 (84.1%)	4212 (86.5%)	10216 (83.1%)	0.77 (0.70–0.84)	p<0.001
Oliguria	13007 (75.8%)	3142 (64.5%)	9865 (80.3%)	2.23 (2.08–2.41)	p<0.001
Acidaemia	12616 (73.5%)	3137 (64.4%)	9479 (77.1%)	1.86 (1.73–2.00)	p<0.001
Fluid overload	6532 (38.1%)	1606 (33.0%)	4926 (40.1%)	1.36 (1.26–1.45)	p<0.001
Hyperkalaemia	3552 (20.7%)	1111 (22.8%)	2441 (19.9%)	0.83 (0.77–0.90)	p<0.001
Intoxication	15 (0.1%)	6 (0.1%)	9 (0.1%)	0.59 (0.21–1.77)	p=0.356
Other	350 (2.0%)	123 (2.5%)	227 (1.9%)	0.72 (0.58–0.90)	p<0.05
1 criterion	10381 (60.5%)	3164 (65%)	7217 (58.7%)	Ref.	
2 criteria	5654 (33%)	1448 (29.7%)	4206 (34.2%)	1.27 (1.18 – 1.36)	p<0.001
≥ 3 criteria	1123 (6.5%)	258 (5.3%)	865 (7%)	1.47 (1.27 – 1.70)	p<0.001
Initial RRT modality ^c					
SLED	7993 (46.6%)	1567 (32.3%)	6426 (52.3%)	3.76 (3.49–4.07)	p<0.001
IHD	5383 (31.4%)	2578 (52.9%)	2805 (22.4%)	Ref.	
SCHD	3400 (19.8%)	586 (12.0%)	2814 (22.9%)	4.41 (3.98–4.89)	p<0.001
PD	360 (2.1%)	130 (2.7%)	230 (1.9%)	1.62 (1.30–2.03)	p<0.001
Other RRT data					
Hospital days before RRT	7 (2–16)	4 (2–10)	8 (3–18)	1.01 (1.01–1.02)	p<0.001
RRT sessions	7 (3–15)	9 (3–14)	6 (3–14)	0.99 (0.99–0.994)	p<0.001

Data presented as median (IQR) or frequency; AKI: acute kidney injury; RRT: renal replacement therapy; ACKD: acute on chronic kidney disease; CKD: chronic kidney disease; CRS: cardiorenal syndrome; SOFA: sequential organ failure assessment; SLED: sustained low-efficiency dialysis; IHD: intermittent hemodialysis; SCHD: slow-continuous hemodialysis; PD: peritoneal dialysis. ^a p values adjusted for multiple comparisons by the FDR method.

^b The SOFA score was available for 9280 patients.

^c The Initial RRT modality information was available for 17136 patients.

(S2, eFig 5). The number of cases within each age stratum and their adjusted hazard ratio for mortality are depicted in Fig 3. Using the 10–19-year age group as a reference, mortality was significantly higher at both extremes of age, following a U-shaped pattern (Fig 3). Kaplan-Meier curves related to the same age strata are shown in Fig 4.

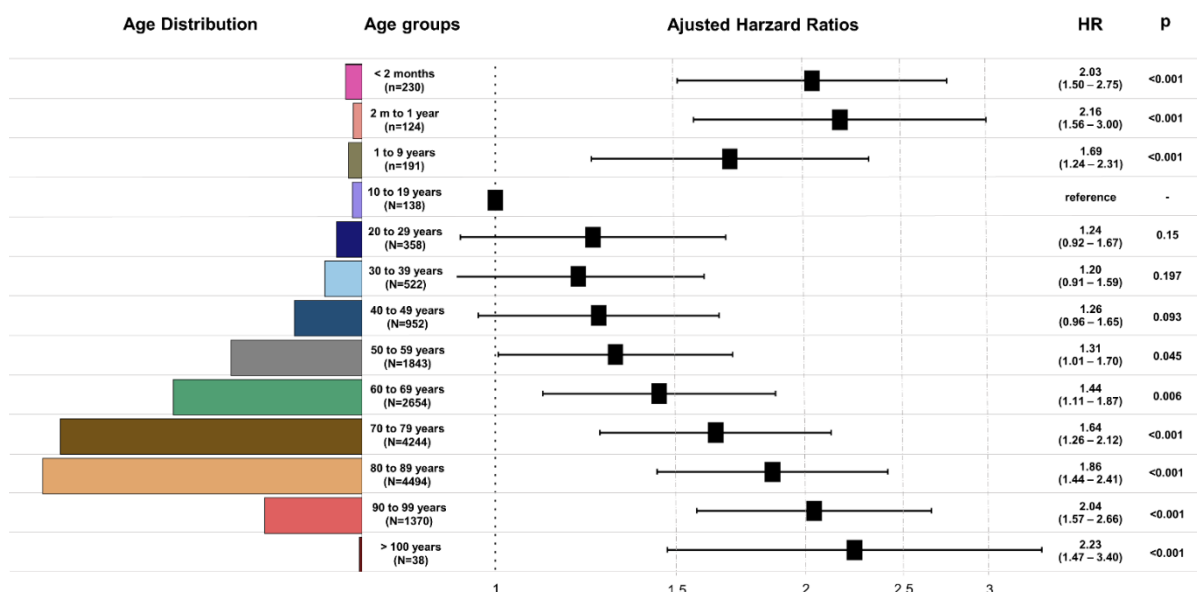


Figure 3. Age distribution in decades of life, number of patients according to 13 age strata and hazard ratio for mortality, based on a mixed-effects Cox proportional hazard model, stratified by decades of life, taken 10-19 years as reference. The model was adjusted for sex, AKI phenotype (community x hospital-acquired, de novo x acute-on-chronic kidney disease, septic x non-septic AKI, oliguric x non-oliguric AKI), severity of presentation (number of failing organ), and comorbidities (Charlson Comorbidity Score). Individual hospitals variable was considered as random-effect variable. Results are presented as a hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals.

Several clinical variables that were significantly associated with mortality were identified by univariate analysis. The burden of underlying comorbidities, as summarised by the CCS (OR, 1.15; 95% CI, 1.11–1.20) and ECS (OR, 1.07; 95% CI, 1.04–1.09) were associated with worse survival. The median SOFA score was significantly higher in non-survivors (12; IQR, 8–15) than in survivors (7; IQR, 4–12). There was also an association between the number of associated failing organs and mortality. Patients with \geq three failing organs had a much higher risk of mortality (OR, 10.08; 95% CI, 9.12–11.14), and 82.9% of non-survivors had at least two failing organs, compared to 44.7% of survivors (S2, eFig 6 and eFig 7). Patients with acute-on-chronic kidney disease (ACKD) had lower mortality risks than those with de novo AKI (OR, 0.58; 95% CI, 0.54–0.62). Lower risk of mortality was also observed in patients with community-acquired AKI (OR, 0.33; 95% CI, 0.30–0.35).

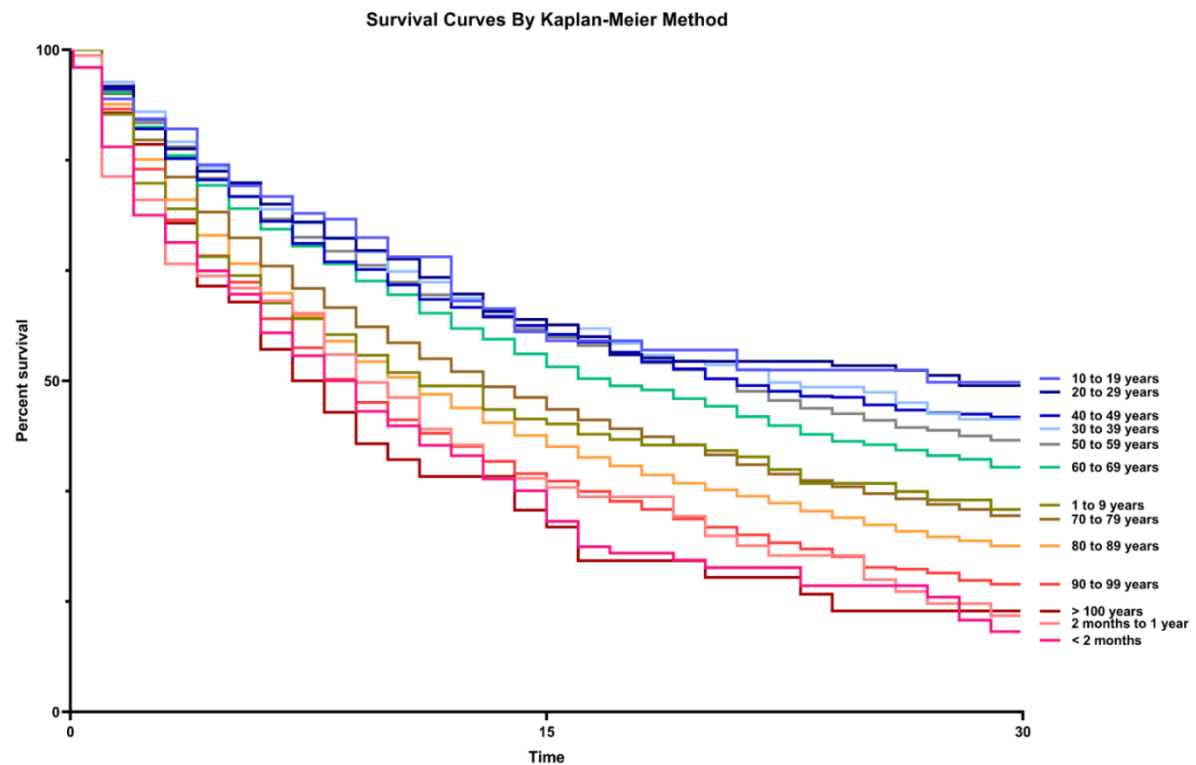


Figure 4. Survival curves according to Kaplan-Meier estimates, stratified by 13 age groups (Log-rank test, $p < 0.001$)

Among the indications of RRT, oliguria was associated with the worst survival (OR, 2.23; 95% CI, 2.08–2.41), followed by acidosis (OR, 1.86; 95% CI, 1.73–2.00) and fluid overload (OR, 1.36; 1.26–1.45). Non-survivors had a longer length of hospital stay before RRT initiation (eight vs. four days; OR, 1.01; 95% CI, 1.01–1.02) and were more often initially treated with slow-extended modalities, such as SLED and SCHD (73.8% vs. 38.9%, respectively; OR, 3.23; 95% CI, 2.22–4.64).

Multivariate logistic model on mortality (Table 4)

Sixteen variables were retained in the multivariate analysis (Table 4). Those that were found to be associated with higher odds for mortality included: age, CCS, sepsis at admission, later sepsis, liver dysfunction, CRS type I, admission with a clinical diagnosis, ICU admission, the number of non-renal failing organs, vasopressor use, and mechanical ventilation. Oliguria was the only renal-related variable that was associated with a worse outcome. Male gender, community-acquired AKI, and ACKD were associated with better odds for survival. Hospital

governance did not impact the outcome. A sensitive analysis stratified by hospital size showed that this variable did not affect the model assumptions (S1, Section 3, eTables 3a-3c).

Table 4. Two-level multivariate logistic regression on mortality

	OR	(95% CI)	p value
Age (per year)	1.02	(1.01 to 1.02)	p<0,001
Male gender	0.87	(0.80 to 0.94)	p<0,001
Sepsis on admission	1.55	(1.39 to 1.73)	p<0,01
Later sepsis	1.44	(1.27 to 1.63)	p<0,001
Liver disfunction	4.37	(2.86 to 6.68)	p<0,001
CRS type I	1.22	(1.06 to 1.41)	P<0.01
Public hospital	1.14	(0.87 to 1.49)	P=0.336
Community-acquired AKI	0.61	(0.55 to 0.68)	p<0,001
ICU admission	1.48	(1.31 to 1.67)	P<0.001
Clinical admission	1.36	(1.23 to 1.67)	p<0,001
Oliguria	1.48	(1.35 to 1.63)	p<0,001
ACKD	0.88	(0.81 to 0.97)	p<0,05
Charlson score (per point)	1.08	(1.01 to 1.16)	p<0,05
Mechanical ventilation	1.52	(1.32 to 1.76)	p<0,001
Vasopressors	1.46	(1.27 to 1.69)	p<0,001
Non-renal organ failure (per organ)	1.40	(1.31 to 1.50)	p<0,001

CRS: cardiorenal syndrome; ACKD: acute-on-chronic kidney disease; ICU: intensive care unit. Chi2 goodness-of-fit model test: p=0.174; Model accuracy: 0.788 (95% CI: 0.776 to 0.791); Model sensitivity: 0.923; Area under the receiver-operating characteristic curve (c statistic): 0.797 (95% CI: 0.790 to 0.805). Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test: p=0.233 (non-hierarchical logistic regression model with individual hospital as fixed effect).

Outcome in survivors

Among the 4,870 surviving patients, 26.7% completely recovered, 33.0% were discharged with residual CKD, and 23.3% remained dialysis-dependent. Missing information on kidney function at discharge was observed in 17.0% of the patients. Those with ACKD were more likely to be discharged on dialysis (13.5% vs. 9.8%, $p < 0.001$) (S2, eFig 8). Patients discharged on dialysis also presented with lesser multiorgan involvement than those that became dialysis-independent. Only 12.2% of those that ultimately left the hospital on RRT had \geq three failing organs at admission, as opposed to 20.8 and 23.9% of those with partial and complete recovery, respectively ($p < 0.001$).

Discussion

This cohort study of 17,158 patients admitted to 170 medical facilities is one of the most extensive prospective investigations regarding the causes, clinical characteristics and outcome of severe, dialysis-requiring AKI. Furthermore, it addresses the perceived need to increase developing countries' representation in the global epidemiological knowledge base on AKI (1,

7). Consistent with previous research (13-17), we found that dialysis-requiring AKI is associated with significant clinical adversity and a high mortality risk. Mounting evidence indicates that AKI in itself is a distinct, directly attributable risk factor for patient death (18-20). However, the mortality risk is also significantly compounded by the severity of underlying acute medical conditions and pre-existing comorbidities. These factors are multiple, heterogeneous, temporarily variable, and difficult to account for (19). A significant strength of this investigation is the size and detail of the database, which allowed addressing of this heterogeneity by extensive detailing of associated diagnoses, comorbidities, precipitating factors, and severity of illness, as well as the power to ascertain age-related differences in a fashion not previously considered in other studies.

Out of the 80 categorised diagnoses in the database, three-fourths were medical conditions with a striking predominance of pulmonary infections, both at admission or acquired during the hospital stay. These were involved in virtually 40% of AKI cases and were associated with increased odds for mortality. Major adverse cardiovascular events (ischemic heart disease, heart failure, and cerebrovascular accidents) were also frequently associated with severe AKI development. Postoperative AKI, whose incidence did not significantly differ between survivors and non-survivors, was responsible for one-fifth of the cases. However, the odds of death were higher for AKI that developed in the setting of abdominal emergency surgery, orthopaedic surgery of the spine–pelvis–hip–knee axis, head trauma, and non-trauma neurosurgery. AKI development in urological and obstetric settings was responsible for $\leq 5\%$ of the cases and portended a more favourable prognosis.

There was a high prevalence of nonrenal-associated organ dysfunction, with more than 70% of the patients requiring mechanical ventilation and vasopressor support. This clinical profile was analogous to the AKI phenotype observed in other urban series (1, 14, 15, 17, 21). Hospital-acquired AKI comprised approximately two-thirds of the cohort, once again matching the pattern noted in other large-scale prospective studies (15, 21).

We sought to refine and extend previous observations that analysed children and adults as separate cohorts (7, 13-15, 22) by stratifying the survival analysis across 13 age groups encompassing the entire length of human life, from premature new-borns to centenarians, revealing a clear U-shaped pattern of AKI-related mortality, with the highest rates at the extremes of age. This conformation persisted after multivariable adjustment.

Despite the extended age spectrum, the study participants' median age (75 years) was 10–15 years higher than that reported in other similar studies (13-15, 23). This feature might indicate

a more vulnerable cohort, and age was an independent risk factor for adults' mortality, increasing progressively at each age stratum (13).

Also, in agreement with preceding large series (15, 16, 24), sepsis was the most prevalent precipitating factor for AKI and was associated with a high risk of mortality, either when diagnosed at admission or when acquired later. In a secondary analysis of the BEST Kidney Study, in-hospital mortality was significantly higher for septic AKI than for non-septic AKI (70.2% vs. 51.8%, respectively) (25). We also observed this pattern in our study.

The combination of sepsis, advanced age, delayed development of AKI during hospital stay, oliguria, and severity of clinical presentation (herein reflected by higher SOFA scores and associated organ failure) indicated a particular group of patients with very poor prognosis, underlying the high mortality rate that this and other studies have documented (13-17).

The reported prevalence of RRT dependence after an episode of severe AKI is highly variable. The prevalence was 13.8% in the multicentre BEST kidney study (15) and 8.2% in the recently completed worldwide Standard versus Accelerated Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI) trial (23). When developing and developed countries were compared, dialysis dependency at discharge after an AKI episode was 18.5% versus 5.7%, respectively (17). In this study, there was a high prevalence of patients discharged on chronic dialysis (23.3%) and a significant association of pre-existing CKD with this outcome. This may be explained in part by the higher median age of the cohort. However, ACKD was associated with better survival odds, and patients ultimately discharged on chronic dialysis had less severe disease at presentation than those with partial or complete recovery of renal function. It has been previously shown that a smaller number and severity of acute insults are required for the development of AKI in patients with pre-existing CKD (26), suggesting that this subgroup might have suffered a lesser organ injury burden.

Our findings must be interpreted in the context of the study's limitations. First, in comparison to most series, the case mortality rate was certainly overrated, as the focus was on severe dialysis-requiring AKI, rather than on earlier stages. Second, despite the various design and analytic approaches, residual and unmeasured confounding cannot be ruled out, as in any observational study. Despite highly significant statistical associations between covariates and the outcome, a causal relationship cannot be assumed.

A third limitation was the lack of uniform policy for the indication and timing of dialysis, as this was an observational cohort investigation based on real-world clinical practice. These decisions were at the discretion of the nephrologists that contributed to the study. It is assumed that they followed standard criteria for commencing RRT, as indicated by more than one-fourth

of the patients being dialysed without delay, within a 48-hour timeframe after hospital admission, and conventional indications for starting dialysis recorded in 98% of the entries.

The balance between the optimal and the feasible is one of the main challenges in prospective cohort studies. To encourage enrolment, the NefroWeb clinical module was devised to minimise physician overburdening, as they were already busily involved with patient care. Therefore, the emphasis was on recording categorical data elements collected in daily practice, through the extensive use of checkboxes and drop-down menus, as opposed to numerical clinical variables, such as vital signs and laboratory measures. For example, this was applied in the definition of organ failure, which was extracted from the SOFA score and SOFC instrument at the bedside. The lack of precise numerical data may have resulted in loss of information and lower predictive ability and may be a fourth limitation of this study. However, the large size of the cohort, density of the collected categorical data, and innovative age-stratified analysis allowed for a depth of detail regarding the predisposing, comorbid, and risk factors for dialysis-requiring AKI that is the key milestone of the study.

Although the analysis did not identify hospital size as significantly influencing survival, the institutions differed in staffing, availability of resources and technology, and probably in overall quality of care, all of which ultimately might have an unmeasured impact on survival. These factors may present as a fifth limitation of this study. The painstaking process of individual record review, including individual hospitals as random effects in the multivariate model, and sensitivity analysis that considered hospital size were employed to minimise some of these inherent weaknesses.

It was not our intention to produce a population-level analysis regarding the incidence and prevalence of dialysis-requiring AKI. The institutions involved do not represent the whole scope of Rio de Janeiro's medical facilities, as can be gathered by the higher prevalence of private hospitals in the cohort. Likewise, the results do not entirely reflect the complex diversity of disease burden in the whole of Brazil, considering that the metropolitan area of Rio de Janeiro is generally more urbanised and has a better healthcare infrastructure compared to some other regions in the country (27). Finally, the absence of long-term follow-up of survivors represents an additional weakness of our cohort.

Conversely, the strength of this study is the large database prospectively derived from the real-world clinical practice of patients with dialysis-requiring AKI instead of centres of excellence or trials with strict selection criteria. This type of design allows for data collection with considerable clinical detail and may provide valuable information regarding the range and distribution of patients with a particular disease condition (28). More broadly generalisable and

applicable results to clinical care may also be produced, uncovering new opportunities for prevention while also assisting in selecting potential targets for improved resource allocation. Finally, we addressed the perceived knowledge gap about the worldwide epidemiology of AKI from the point of view of a middle-income country (7). It is fitting to point out that despite drawing the cohort from a metropolitan area of an emerging economy, the AKI phenotype was akin to that of high-income countries, in contradiction to the pattern often associated with middle-income economies.

In conclusion, older individuals with significant comorbidities predominated in this cohort; although, both extremes of age drove similarly poor outcomes. On multivariate analysis, mechanical ventilation, vasopressor support, liver dysfunction, the number of failing organs, sepsis at admission, later sepsis acquisition, the Charlson score, and age were independently associated with mortality. Oliguria was the only renal-related variable associated with poor prognosis. Favourable outcomes were associated with the male gender, ACKD, and community-acquired AKI.

Conclusions

Our results endorse that dialysis-requiring AKI is a significant and devastating syndrome. It also highlights its significant clinical heterogeneity, including differences in the age of presentation, predisposing factors, comorbidities, frailty state, aetiology, precipitation causes, associated diseases, concurrent organ failure, and response to therapy. Most past investigations have summarized patient data into relatively few groups or classes to analyse small datasets. As we have shown, there is a richness of details that is lost with this exercise. We suggest that research efforts should acknowledge the complexity of AKI and use today's ever-increasing large databases to provide more detailed individual patient' profiling. The conjunction of more extensive data collection with current advances in technology and data science may ultimately result in better-individualised risk assessment and refinements in the process of care.

Article information

Acknowledgements:

The authors would like to thank Dr. Ricardo Augusto Farias for the mentorship in the development and implementation of the Nefroweb database and the attending nephrologists that contributed with data entry: Adolpho B. F. da Silva (deceased), Alan C. A. e Silva, Alberto Zagury, Amanda B. Tutungi, Ana M. R. dos Santos, André G. e Silva, André G. N. de Albuquerque, André J. de Andrade, Andréia R. H. Gama, Angela Cristina N. V. Sutter, Angélica D. Rito, Anne Louise de O., Bernardo L. da Costa, Bianca G. Bastos, Carla C. A. Miranda, Christiane S. A. Gonzaga, Claudia Gusmão, Cristina C. C. da Rocha, Daniel S. Santos, Danielle A. Bazhuni, Denisetete R. da Costa, Désirée L. T. Dutra, Dirce M. Vitorino, Dora Mannarino, Dulce Lessi, Edi A. Coutinho, Eduardo C. W. Bernardes, Elke R. F. de Carvalho, Eloa O. Nunes, Felipe de A. Magalhães, Fernanda S. Baldotto,

Fineias E. S. da Silva, Flávia C. D. Martins, Flávia Luts Borges, Francisco Magalhães, Francisco R. Alves, Geraldo S. Vieira, Gisella P. de Mello, Henrique J. S. Cerqueira, Ivan Matioli-Filho, Janaína F. Ferreira, João Luiz F. Costa, Jorge A. V. de Menezes, José A. A. de Montalvão, José Guilherme B. Leite, José Henrique Pires L. Jr, Karla M. S. Alves, Kátia R. R. Barros, Lourdes Fernandes, Luana N. L. Keen, Luciana C. Matulevic, Luciana F. Serpa, Luciano M. Duarte, Luciano Morgado, Luiz A. H. Mariz, Luiz Cláudio A. Gonçalves, Luiz Guilherme B. de Figueiredo, Luiz Marcelo Borsato, Manoel R. A. de Almeida, Marcela G. Pinheiro, Marcio Henrique S. de Lima, Marcia R. Gianotti, Marcos A. A. R. Santos, Marcos R. C. Barnese, Marcos S. de Vasconcelos, Marcus V. N. Pereira, Maria Angélica G. Bandeira, M. de Fátima S. Bandeira, M. Eugênia G. Rodrigues, Marina R. de Fazio, Mário S. Magalhães, Marisa de Fátima B. C. Moreira, Michel O. Haddad, Miguel Graciano, Mônica N. de Vianna, Murillo S. Tatagiba, Patrícia S. da Silva, Paulo P. L. Fernandes, Paulo R. A. da Silva, Paulo W. Duarê, Pedro H. B. D'almeida, Pedro S. Ribeiro, Rachel de S. Filgueiras, Raquel S. dos Santos, Renata M. Garcia, Ricardo A. S. Rosa, Ricardo A. Faria, Rivaldo C. Costa, Roberta M. de Abeu, Rouben Bogossian, Sandra F. S. Reis, Sandra R. B. da Silva, Scyla M. R. Salgado, Silvio R. S. Santa Fé, Simaria A. Ojeda, Simone S. Collopy, Solange M. S. Baruki, Susana M. Pinho, Tânia D. Sobral, Therezina M. G. Vissers, Valéria R. Soares, Vinícius M. Mariano, and Walter L. Gouvêa-Filho.

Author Contributions:

Drs. Gomes and Suassuna had full access to all of the data in the study. Therefore, they are responsible for the integrity and accuracy of the analysis.

Study concept and design: Gomes, Ruzany, Suassuna.

Records review: Gomes, Yamani, Suassuna.

Analysis and interpretation of data: Gomes, Yamani, Suassuna.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Gomes, Yamani, Ruzany, Suassuna.

Statistical analysis: Gomes, Suassuna.

Conflicts of interest:

Drs. Ruzany and Suassuna are minor partners of KMR2, a spinoff company of Kidney Assistance Ltd that developed the NefroWeb product to manage logistics and billing related to dialysis services in hospitals and clinics in the metropolitan area of Rio de Janeiro. Dr. Suassuna conceived NefroWeb's clinical module solely for epidemiological research purposes, with no financial relationship that could appear to have influenced the submitted work. The two other authors have no affiliation to KMR2 and no conflicts to disclose.

Availability of data and materials:

The data underlying this article cannot be shared publicly as it is derived from a database that supports the routine clinical activities of a private company, Kidney Assistance LLC. However, data will be shared upon reasonable request to the corresponding author.

References

1. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
2. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-25.
3. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*. 2012;81(5):442-8.
4. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
5. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(4):194-204.
6. Siew ED, Basu RK, Wunsch H, Shaw AD, Goldstein SL, Ronco C, et al. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15(th) ADQI Consensus Conference. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3:12.
7. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):R204-12.

9. Agrawal S, Duseja A, Gupta T, Dhiman RK, Chawla Y. Simple organ failure count versus CANONIC grading system for predicting mortality in acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(3):575-81.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
11. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39.
12. Gasparini A. comorbidity: An R package for computing comorbidity scores. *Journal of Open Source Software*. 2018;3(23):648.
13. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2051-8.
14. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-21.
15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
16. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
17. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1324-31.
18. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1397-403.
19. Vaara ST, Pettila V, Kaukonen KM, Bendel S, Korhonen AM, Bellomo R, et al. The attributable mortality of acute kidney injury: a sequentially matched analysis*. *Crit Care Med*. 2014;42(4):878-85.
20. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J*. 2020;13(2):133-41.
21. Mehta RL, Burdmann EA, Cerda J, Feehally J, Finkelstein F, Garcia-Garcia G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016;387(10032):2017-25.
22. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, Investigators A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11-20.
23. The STARRT-AKI Investigators. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):240-51.
24. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2513-9.
25. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431-9.
26. Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med*. 1982;73(2):211-8.
27. G. B. D. Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
28. Szklo M. Population-based Cohort Studies. *Epidemiologic Reviews*. 1998;20(1):81-90.

4.4 Manuscrito 2 - The Changing Disease Conditions Associated with Severe Acute Kidney Injury Throughout the Human Lifespan

The Changing Disease Conditions Associated with Severe Acute Kidney Injury Throughout the Human Lifespan

Conrado Lysandro R. Gomes^{1,2}, Thais Lyra Cleto Yamane¹, Frederico Ruzani^{1,2}, José Hermógenes Rocco Suassuna^{1,2}

¹ Clinical and Academic Unit of Nephrology, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Faculty of Medical Sciences. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil.

² Kidney Assistance Ltd., Rio de Janeiro, Brazil.

ABSTRACT

Introduction Acute kidney injury (AKI) is usually divided into general categories for research purposes, so much so that detailed descriptions of the events that initiate the AKI process are relatively scarce. By contrast, to better understand the nature of the AKI syndrome, it seems fitting to describe it as an intermediate event between a precipitant cause and its outcome. Thus, our objective was to describe the burden of the clinical scenarios associated with the development of dialysis-requiring AKI (AKI-D).

Methods We retrospectively studied 17,158 AKI-D patients over 11 years (2002-2012) in Rio de Janeiro, Brazil. We recorded multiple variables associated with the development of AKI-D, including demographic data, 80 diagnostic admission groups, comorbidities, risk factors, and precipitating causes of AKI-D. We employed survival curves and mixed-effects Cox proportional hazard multivariate regression to estimate the survival of patients across the different etiological groups.

Results A total of 28,809 diagnoses were provided for the 17,158 patients in the cohort. The median age was 75 years (IQR 59-83; range, 0-106 years), and the mean Charlson score was 2.03 ± 0.88 . Infection-related etiologies were the main conditions associated with AKI-D (44.2%), and community-acquired pneumonia was the dominant diagnosis (23.8%). Ischemic heart disease (9.0%) and acute decompensated heart failure (8.1%) were significant cardiovascular etiologies. After adjustment for age, sex, the severity of presentation, and comorbidities, congenital heart disease (HR 1.91, CI 1.49-2.45) and neonatal sepsis (HR 1.85, CI 1.36-2.50) in the pediatric group emerged as the most significantly etiologies associated with poor survival. In adults, liver dysfunction (HR 1.39, CI 1.24-1.55), hematological malignancies (HR 1.47, CI 1.27-1.71), and sepsis-related diagnoses were associated with poor survival. Etiologies associated with better prognoses included non-infection complications of pregnancy (HR 0.48, CI 0.30-0.77), glomerular diseases (HR 0.52, CI 0.39-0.70), drug-induced nephrotoxicity (HR 0.83, CI 0.70-0.97), and obstructive uropathy.

Conclusions: Our study offers new insights into the many clinical and surgical conditions associated with AKI-D development, highlighting the complex nature of the AKI syndrome. Future studies might be able to link such clinical detailing with novel biomarkers to provide a more integrated view of the clinical and molecular phenotypes of AKI.

Keywords: Acute kidney injury, epidemiology, dialysis, etiology

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a complex and fascinating clinical syndrome, a fact that is ever highlighted since its early detailed descriptions in the aftermath of World War II (1). However, in the following decades, the tendency was to describe AKI either as a single entity or classify it into three semi-anatomical categories: prerenal, intrinsic, and postrenal (2). More recently, the consensual uniformization of the diagnosis and classification has brought unequivocal improvements in the epidemiological knowledge regarding the AKI burden worldwide (3, 4). However, even though current classification criteria refer to the need to adjudicate the etiology of AKI, their almost unconditional embracement by the nephrology community may have inadvertently promoted a lack of focus on disease causation. As such, attending physicians might become satisfied with classifying an individual patient with the most updated staging system rather than making additional efforts to refine the differential diagnosis or attempt further sub-phenotyping (5).

Ascertaining the burden of AKI and the factors that affect its outcomes in different resource settings is crucial to properly design and implement initiatives to counteract AKI-related morbidity and mortality (6). In this regard, an important issue is the difficulty of correctly categorizing the etiology of AKI by clinical criteria (7). Unfortunately, most epidemiological studies tend to group its etiologies into general categories, maybe missing relevant and more accurate clinical associations and thwarting the identification of associations amenable for intervention (8-10). It is challenging to deliver effective and high-quality care to patients without knowing their diagnoses; likewise, for health systems to be effective, it is necessary to understand the critical challenges in improving population health and how these challenges are changing (11).

The present study investigated the clinical and surgical diagnoses associated with dialysis-requiring AKI (AKI-D) in a large developing country cohort. We also sought to stratify these associations throughout the whole spectrum of human life, from newborns to centenarians.

Methods

Study protocol

We conducted a retrospective analysis of an 11 year (2002-2012) prospective, multicentric study on the clinical characteristics and outcomes of severe AKI in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil. Throughout this time, 170 hospitals and medical institutions, both private and public, were involved. After a nephrology consultation and the diagnosis of dialysis-

requiring AKI, data was inputted by the attending nephrologist at the time of initiation of renal replacement therapy in the clinical module of NefroWeb®, a customized Microsoft SQL Server database (Nossa ref.). The study protocol was approved by the institutional research ethics board, which waived the need for informed consent based on the study's observational and non-interventional nature. The reporting of this manuscript adheres to the STROBE guidelines for cohort studies.

Study population

Out of 25,624 pediatric and adult patients submitted to renal replacement therapy (RRT) during hospital admission, we excluded 7,289 with end-stage renal disease (ESRD) patients. After individual chart review, we excluded a further 1,177 patients with incomplete reports and missing values. The final cohort was comprised of 17,158 patients.

Data collection, inspection, and adjustments

We recorded the following demographic and clinical variables: age, sex, race as noted in the hospital record, ICD-10 codes for the admission clinical diagnosis and for the renal syndrome, pre-existing chronic kidney disease (CKD), comorbidities (to compute the Charlson Comorbidity Score (CCS)), precipitating causes of AKI, indications for RRT, and hospital governance (public or private). Organ failure was defined categorically and by a simple organ failure count (12). The diagnosis of sepsis was based on the 2001 consensus definition, as ascertained by the attending nephrologist (12). AKI associated with liver dysfunction encompassed hepatorenal syndrome and other renal function disturbances in the decompensated cirrhotic patient (13). Community-acquired AKI was defined by dialysis requirement within the first 48 hours of hospital stay and confirmed by record review. Dialysis prescription variables included modality and technical parameters. The primary outcomes were patient survival and renal recovery (complete, partial, and dialysis dependence at hospital discharge). After the first 3,506 patients, we performed a preliminary analysis to assess consistency and detect the need for further data collection adjustments. We noticed that hospital admission diagnoses were amenable to categorization, enabling the identification the main primary diagnoses associated with the precipitation of AKI. This was retrospectively recorded on these early entries. Further on, all new entries were presented with a diagnostic menu that included 80 non-mutually exclusive diagnostic groups. We also divided these etiological entities into ten categories: infection-related, cardiovascular-related, surgical, obstructive uropathy, neoplasia, hypovolemia/inflammatory states, obstetrical complications, liver dysfunction, nephrotoxicity and kidney diseases, and miscellaneous causes (for details on the

data acquisition process, refer to the supplemental file, section b). Records were revised for implausible values, events ascertainment, adjudication, and data cleaning by either a pediatric (TLCY) or adult nephrologist (CLRG or JHRS).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the free “R project” statistical software environment version 3.6.1. Significance was set at $P < 0.05$. Categorical data were summarized as absolute numbers and proportions and continuous data as median and interquartile range or mean and standard deviation, as appropriate. Comparisons between groups were conducted by the chi-squared test for categorical data or the Kruskal-Wallis test with the Dunn post hoc test for numerical data. An illustrative Venn diagrams with up to three interactions among etiological groups were created using the *eulerr* package in R (13). We detailed these interactions by analyzing an upset graphic with up to a hundred interactions (10 most frequent interactions among the 10 categorical groups) provided by the *UpSetR* package in R (14). Survival curves between grouped etiologies were visualized by the Kaplan Meier method with the log-rank test for significance. We conducted a mixed-effects Cox proportional hazard regression (nested frailty Cox models) to assess survival among the etiological groups, and between the eighty individual etiologies. Multiple mixed-effects Cox models for each etiology were conducted and included the following variables as fixed-effects: age, gender, ethnicity, severity of presentation as expressed by the number of associated failing organ, and comorbidities (Charlson comorbidities score). We considered the individual hospital variable random effects and reported them as hazard ratios with a 95% confidence interval (HR, 95% CI). Proportional hazards were tested and confirmed in all models through Schoenfeld residuals analysis.

Results

Within the space of 11 years, 17,158 patients with AKI-D were included in the database. Table 1 summarizes the cohort's demographic and clinical characteristics and compares their distribution among the main diagnostic groups. A total of 28,809 clinical or surgical diagnoses were distributed in a non-mutually exclusive way among cohort patients. The median overall age was 75 years (IQR 59-83), with a predominance of male gender (54.1%) and white ethnicity (82.9%). Most patients had associated comorbidities, with a mean CCS of $2.03 \pm$

	Overall ^a (n=17158)	Cardiovascular- related ^b (n=6423)	Hypovolemiab (n=1830)	Infection-related ^b (n=12723)	Kidney-related ^b (n=2005)	Liver-related ^b (n=449)	Miscellaneous ^b (n=433)	Neoplasia- related ^b (n=989)	Pregnancy- related ^b (n=111)	Obstructive uropathy ^b (n=710)	Surgery/trauma- related ^b (n=3136)
Demography											
Age (median [IQR])	75.00 [59.00, 83.00]	74.00 [62.00, 82.00]	73.00 [58.00, 81.00]	76.00 [62.00, 84.00]	68.00 [48.00, 79.00]	64.00 [54.00, 75.00]	64.00 [29.00, 80.00]	63.00 [50.00, 76.00]	29.00 [25.00, 34.00]	64.00 [50.00, 78.00]	73.00 [57.00, 82.00]
Females (%)	7868 (45.9)	2821 (43.9)	823 (45.0)	5964 (46.9)	853 (42.5)	150 (33.4)	184 (42.5)	444 (44.9)	111 (100.0)	307 (43.2)	1347 (43.0)
White race (%)	14178 (82.9)	5372 (83.9)	1510 (82.6)	10738 (84.6)	1581 (79.4)	359 (80.0)	377 (78.0)	815 (82.7)	65 (58.6)	541 (76.4)	2691 (86.1)
Settings and AKI Phenotype											
Private Hospital (%)	16020 (93.4)	6148 (95.7)	1715 (93.7)	12069 (94.9)	1844 (92.0)	426 (94.9)	395 (91.2)	811 (82.0)	53 (47.7)	527 (74.2)	2957 (94.3)
Public Hospital (%)	1864 (6.5)	275 (4.3)	115 (6.3)	654 (5.1)	161 (8.0)	23 (5.1)	38 (8.8)	178 (18.0)	58 (52.3)	183 (25.8)	179 (5.7)
Clinical admission (%)	12892 (75.1)	4764 (74.2)	1178 (67.4)	1191 (65.1)	1658 (82.7)	428 (95.3)	395 (91.2)	738 (74.6)	43 (38.7)	77 (10.8)	349 (11.1)
ICU admission (%)	14710 (85.7)	5084 (79.2)	1596 (87.2)	11506 (90.4)	1516 (75.6)	411 (91.5)	397 (91.7)	816 (82.5)	106 (95.5)	455 (64.1)	2618 (83.5)
Community acquired AKI (%)	4698 (27.4)	960 (14.9)	491 (26.8)	2722 (21.4)	721 (36.0)	137 (30.5)	154 (35.6)	332 (33.6)	59 (53.2)	567 (79.9)	147 (4.7)
Comorbidities											
Hypertension (%)	7475 (43.6)	3501 (54.5)	748 (40.9)	5431 (42.7)	823 (41.0)	69 (15.4)	165 (38.1)	149 (15.1)	20 (18.0)	151 (21.3)	1211 (38.6)
Chronic heart disease (%)	5555 (32.4)	4400 (68.5)	432 (23.6)	3313 (26.0)	592 (29.6)	26 (5.8)	83 (19.2)	65 (6.6)	1 (0.9)	46 (6.5)	1200 (38.3)
Chronic kidney disease (%)	5440 (31.7)	2259 (35.2)	579 (31.6)	3589 (28.2)	725 (36.2)	105 (23.4)	148 (34.2)	280 (28.3)	11 (9.9)	288 (40.6)	764 (24.4)
Diabetes (%)	3539 (20.6)	1693 (26.4)	375 (20.5)	2560 (20.1)	378 (18.9)	58 (12.9)	72 (16.6)	56 (5.7)	3 (2.7)	53 (7.5)	414 (13.2)
Charlson score (mean (SD))	2.03 (0.88)	2.48 (0.96)	2.06 (0.92)	2.00 (0.85)	2.00 (0.88)	2.50 (0.67)	1.77 (0.81)	2.18 (0.56)	1.17 (0.46)	1.76 (0.62)	1.78 (0.85)
Severity of presentation											
Mechanical Ventilation (%)	12829 (74.8)	5073 (79.0)	1323 (72.3)	10761 (84.6)	1009 (50.3)	328 (73.1)	312 (72.1)	684 (69.2)	63 (56.8)	143 (20.1)	2688 (85.7)
Vasopressor use (%)	12122 (70.6)	4965 (77.3)	1275 (69.7)	10099 (79.4)	833 (41.5)	327 (72.8)	266 (61.4)	624 (63.1)	50 (45.0)	110 (15.5)	2602 (83.0)
ailing organs (mean (SD))	2.02 (1.23)	2.11 (1.11)	2.13 (1.37)	2.25 (1.08)	1.28 (1.24)	2.89 (1.34)	2.11 (1.36)	1.99 (1.38)	1.68 (1.46)	0.52 (0.92)	2.41 (1.12)
Indications for dialysis											
Oliguria (%)	13007 (75.8)	4854 (75.6)	1395 (76.2)	10016 (78.7)	1237 (61.7)	366 (81.5)	327 (75.5)	732 (74.0)	83 (74.8)	437 (61.5)	2431 (77.5)
Metabolic acidosis (%)	12616 (73.5)	4543 (70.7)	1395 (76.2)	9758 (76.7)	1282 (63.9)	358 (79.7)	327 (75.5)	715 (72.3)	89 (80.2)	434 (61.1)	2446 (78.0)
Azotemia (%)	14428 (84.1)	5350 (83.3)	1498 (81.9)	10737 (84.4)	1759 (87.7)	363 (80.8)	345 (79.7)	805 (81.4)	97 (87.4)	639 (90.0)	2549 (81.3)
Fluid overload (%)	6532 (38.1)	2768 (43.1)	583 (31.9)	5004 (39.3)	772 (38.5)	157 (35.0)	152 (35.1)	349 (35.3)	47 (42.3)	173 (24.4)	1187 (37.9)
Hyperkalemia (%)	3552 (20.7)	1238 (19.3)	370 (20.2)	2441 (19.2)	469 (23.4)	115 (25.6)	101 (23.3)	260 (26.3)	34 (30.6)	263 (37.0)	525 (16.7)
RRT modality (%)											
SCHD	3400 (19.8)	1350 (21.0)	414 (22.6)	2714 (21.3)	261 (13.1)	114 (25.4)	93 (21.5)	266 (26.9)	24 (21.8)	35 (4.9)	812 (25.9)
PD	360 (2.1)	142 (2.2)	20 (1.1)	226 (1.8)	34 (1.7)	4 (0.9)	50 (11.5)	3 (0.3)	5 (4.5)	3 (0.4)	95 (3.0)
IHD	5383 (31.4)	1857 (28.9)	561 (30.7)	3093 (24.3)	1008 (50.4)	111 (24.8)	140 (32.3)	319 (32.3)	51 (46.4)	557 (78.6)	740 (23.6)
SLED	7993 (46.6)	3067 (47.8)	833 (45.6)	6681 (52.5)	696 (34.8)	219 (48.9)	150 (34.6)	401 (40.5)	30 (27.3)	114 (16.1)	1483 (47.4)
Crude mortality rate (%)	12288 (71.6)	4678 (72.8)	1301 (71.1)	10095 (79.3)	1094 (54.6)	391 (87.1)	282 (65.1)	706 (71.4)	36 (32.4)	252 (35.5)	2252 (71.8)
Discharge on RRT (%)	1135 (23.3%)	443 (24.8%)	119 (22.5%)	474 (18%)	300 (32.9%)	12 (20.7%)	47 (31.1)	67 (23.7)	17 (22.7)	94 (20.5)	106 (12%)

a: Characteristics refers to the absolute number of patients (17158). b: all the 28809 etiologies in the cohort. Grouped etiologies are not mutually exclusive and were distributed among the 17158 cohort patients. Counts and percentages distribution refer to the absolute number of etiologies. ICU: intensive care unit; RRT: renal replacement therapy; SLED: slow low-efficiency dialysis; IHD: intermittent hemodialysis; SCHD: slow-continuous hemodialysis; PD: peritoneal dialysis. Comparison among groups were conducted with the chi-squared test or the Kruskal-Wallis test. All differences were significant at $p < 0.001$.

0.88. Arterial hypertension (43.6%), heart disease (32.4%), chronic kidney disease (CKD) (31.7%), and diabetes mellitus (20.6%) were the main comorbidities. Patients in the cardiovascular-related and liver-related diagnostic groups had the highest burden of comorbidities (CCS: 2.48 ± 0.96 and 2.50 ± 0.67 , respectively), as opposed to the pregnancy-related diagnostic group with the lowest CCS (1.17 ± 0.46). Medical admissions were predominant (75.1%), and the ICU was the leading site of RRT initiation (85.7%). On the day of the initial RRT session, the mean number of failing organs was 2.02 ± 1.23 . On this day, 74.8% of the patients were on mechanical ventilation, and 70.6% were on vasopressors. The diagnostic groups with the highest level of ventilation and vasopressor support were the surgical-related and infection-related groups (85.7% and 83.0%; 84.6% and 79.4%, respectively). The obstructive uropathy group had the lowest level of organ support (mechanical ventilation 20.1% and vasopressor use 15.5%). Non-dialytic CKD at baseline was recorded in 31.7% of the patients and was more prevalent in the cardiovascular-related (35.2%), kidney-related (36.2%), and obstructive uropathy diagnostic groups (40.6%). The majority of cases of AKI were hospital-acquired (72.6%), except in the obstructive uropathy (20.1%) and pregnancy-related groups (46.8%).

Crude overall mortality was 71.6, higher in the liver-related (87.1%) and infection-related diagnostic groups (79.3%). The lowest mortality rate was observed in the pregnancy-related (32.4%) and the obstructive uropathy (35.5%) groups. Among the survivors, discharge on RRT was 23.30%. It was highest in the kidney-related diagnostic group (32.9%) and lowest in the surgery-related group (12%).

Figure 1 depicts the extensive list of clinical or surgical conditions found in direct or indirect association with the development of AKI (see also supplemental file, section c, eFig1). A Venn diagram with two or three interrelations among the diagnoses is provided. As stated previously, the assignment of diagnoses was not mutually exclusive, and there were frequent interactions among them. This is further illustrated in the upset graphic, with 100 interactions (supplemental file, section d, eFig2). Infection-related diagnoses were the main conditions associated with AKI (44.2%), and all other diagnostic groups had interactions with infection-related etiologies. The most frequent diagnosis was community-acquired pneumonia (23.8% of all diagnoses), followed by hospital-acquired pneumonia (15.9%). Cardiovascular-related diagnoses were the second most frequent group (22.3%), with the predominance of ischemic heart disease (9.0%) and acute decompensated heart failure (8.1%). Emergency abdominal surgery and heart surgery (both 4.4%) were the leading conditions among surgical etiologies. Kidney-related diagnoses

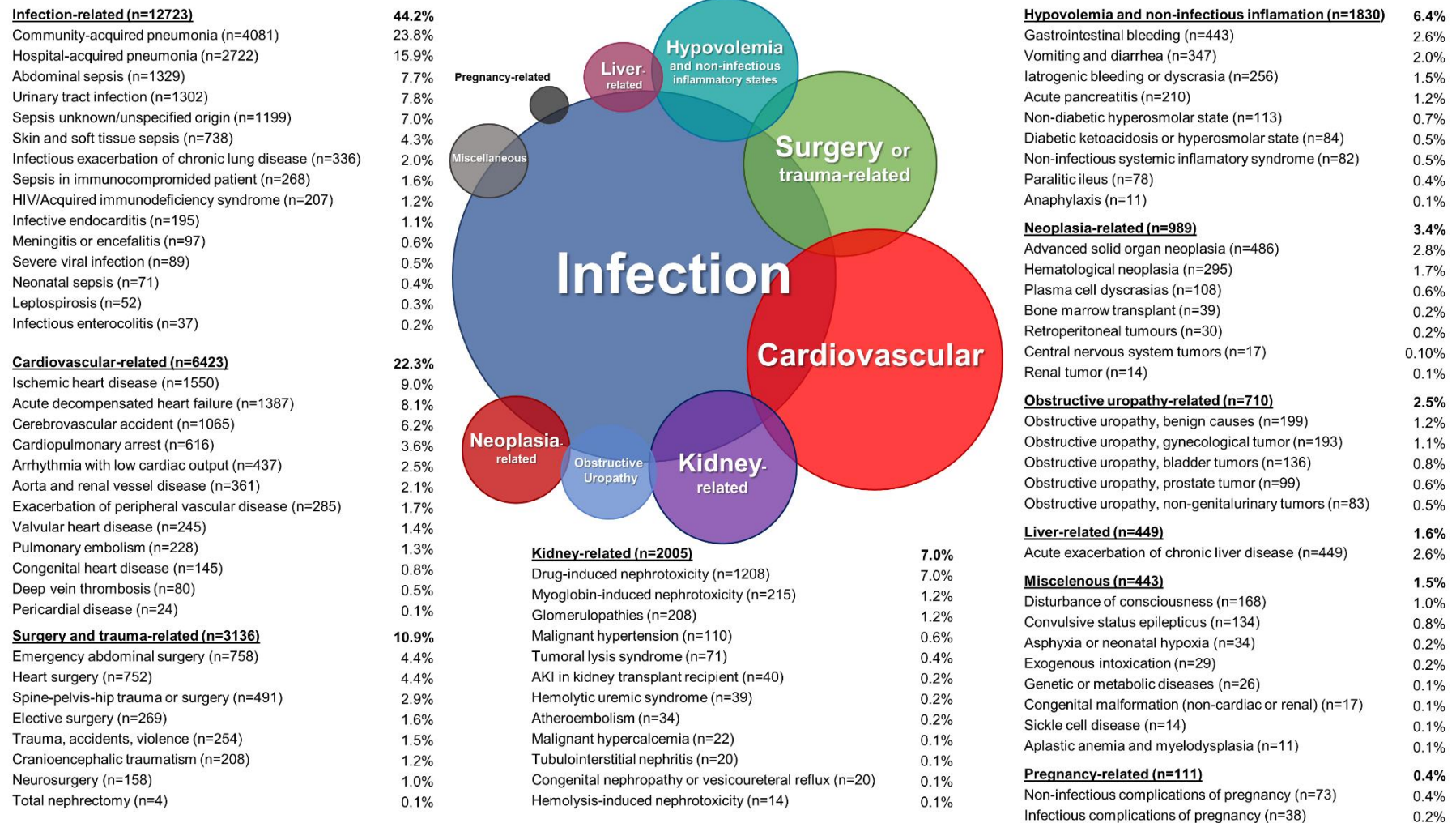


Figure 1. Eighty non-exclusive etiologies related, directly or indirectly, with AKI (28809 diagnoses distributed among the 17158 patients in the cohort). Venn's diagram is illustrative and shows up to three interactions between etiologic groups. The number of individual etiologies refers to absolute percentual in the 17158 patients in the cohort.

were the fourth most frequent group, with drug-induced nephrotoxicity (7.0%) being the leading condition associated with AKI-D. Other important conditions included rhabdomyolysis and glomerular diseases (both 1.2%). Gastrointestinal bleeding (2.6%) and vomiting/diarrhea (2.0%) were the main diagnoses in the hypovolemia/non-infectious inflammatory states group. The most frequent diagnoses in the neoplasia-related group were disseminated solid-organ neoplasms (2.8%) and hematological malignancies (1.7%). Non-malignant causes of obstructive uropathy, mainly benign prostate hyperplasia and urolithiasis, were identified in 1.2% of all cases.

The liver-related diagnostic group (2.6%) comprised a broad scope of kidney abnormalities associated with chronic cirrhosis, including hepatorenal syndrome and other conditions. Pregnancy-related severe AKI was grouped into infectious (e.g., septic abortion) or non-infectious causes (e.g., severe pre-eclampsia) and represented only 0.4% of all diagnoses. Finally, miscellaneous causes encompassed a heterogeneous set of diseases with low incidence and included neurological, congenital, and hematological conditions.

Community-acquired pneumonia was the main admission diagnosis in all age strata, except in patients aged < 2 months and in those aged between 10 and 29 years. Infections in newborns (mainly neonatal sepsis) and those 30 years old and above (mainly community and hospital-acquired pneumonia) were dominant. Urinary tract infections were relevant in patients above 80 years of age.

Heart disease displayed a bimodal distribution; in newborns and infants due to congenital heart disease and above 50 years of age, mostly due to ischemic heart disease and heart failure. In the age stratum between 10 to 29 years, an entirely different predominant diagnosis set was recorded, including hematological malignancies, external causes, pregnancy-related complications, and glomerular diseases.

Figure 2 and Table 2 present the distribution of specific diagnoses throughout the spectrum of human life. As expected, particular conditions are entirely limited to neonates and infants (e.g., neonatal sepsis, congenital diseases); others are restricted to young adults (e.g., pregnancy-related complications, sickle cell disease) and in the oldest-old subjects (e.g., complications of orthopedic surgery, arrhythmias with low cardiac output, chronic pulmonary diseases, peripheral vascular disease, and obstructive uropathy due to prostate cancer).

Figure 3 presents the Kaplan-Meier hospital survival curves for the main diagnostic groups. Higher survival rates were observed in the pregnancy-related and obstructive uropathy groups,

Table 2. Main clinical and surgical diagnosis associated with AKI, stratified by age groups

> 2 months (n=230)		30 to 39 years (n=522)		80 to 89 years (n=4494)	
Congenital heart disease (n=78)	19.8%	Community-acquired pneumonia (n=77)	8.8%	Community-acquired pneumonia (n=1382)	18.8%
Neonatal sepsis (n=68)	17.3%	HIV/Acquired immunodeficiency syndrome (n=51)	5.8%	Hospital-acquired pneumonia (n=863)	11.7%
Heart surgery (n=57)	14.5%	Hospital-acquired pneumonia (n=40)	4.6%	Urinary tract infection (n=437)	5.9%
Hypoxia and perinatal asphyxia (n=29)	7.4%	Drug-induced nephrotoxicity (n=37)	4.2%	Ischemic heart disease (n=416)	5.7%
Hospital-acquired pneumonia (n=26)	6.6%	Abdominal sepsis (n=37)	4.1%	Acute decompensated heart failure (n=408)	5.6%
2 to 12 months (n=124)		40 to 49 years (n=952)		90 to 99 years (n=1370)	
Community-acquired pneumonia (n=38)	19.5%	Community-acquired pneumonia (n=121)	7.7%	Community-acquired pneumonia (n=515)	23.8%
Congenital heart disease (n=29)	14.9%	Abdominal sepsis (n=79)	5.1%	Hospital-acquired pneumonia (n=319)	14.7%
Heart surgery (n=22)	11.3%	Hospital-acquired pneumonia (n=76)	4.9%	Urinary tract infection (n=138)	6.4%
Vomiting and diarrhea (n=10)	5.1%	Drug-induced nephrotoxicity (n=75)	4.8%	Acute decompensated heart failure (n=105)	4.8%
Meningitis or encephalitis (n=8)	4.1%	HIV/Acquired immunodeficiency syndrome (n=58)	3.8%	Orthopedic surgery (n=98)	4.5%
1 to 9 years (n=191)		50 to 59 years (n=1843)		>100 years (n=38)	
Community-acquired pneumonia (n=60)	19.6%	Community-acquired pneumonia (n=271)	8.4%	Community-acquired pneumonia (n=14)	25.4%
Congenital heart disease (n=23)	7.5%	Hospital-acquired pneumonia (n=223)	6.9%	Hospital-acquired pneumonia (n=8)	14.5%
Heart surgery (n=20)	6.5%	Ischemic heart disease (n=189)	5.9%	Acute decompensated heart failure (n=5)	9.1%
Hemolytic uremic syndrome (n=19)	6.2%	Abdominal sepsis (n=169)	5.2%	Sepsis unknown/unspecified origin (n=4)	7.3%
Hematological neoplasia (n=17)	5.5%	Cerebrovascular accident (n=155)	4.8%	Urinary tract infection (n=3)	5.4%
10 to 19 years (=138)		60 to 69 years (n=2654)			
Hematological neoplasia (n=23)	9.7%	Community-acquired pneumonia (n=500)	10.9%		
Community-acquired pneumonia (n=23)	9.7%	Hospital-acquired pneumonia (n=348)	7.6%		
Drug-induced nephrotoxicity (n=20)	8.4%	Ischemic heart disease (n=317)	6.9%		
Glomerulopathies (n=16)	6.7%	Acute decompensated heart failure (n=279)	6.1%		
Trauma, accidents, violence (n=14)	5.9%	Sepsis unknown/unspecified origin (n=240)	5.2%		
20 to 29 years (=358)		70 to 79 years (n=4244)			
Trauma, accidents, violence (=48)	8.1%	Community-acquired pneumonia (n=1026)	14.1%		
Glomerulopathies (n=43)	7.2%	Hospital-acquired pneumonia (n=771)	10.6%		
Community-acquired pneumonia (n=40)	6.7%	Ischemic heart disease (n=492)	6.7%		
Myoglobin-induced nephrotoxicity (n=36)	6.0%	Abdominal sepsis (n=356)	4.9%		
Non-infectious complications of pregnancy (n=31)	5.2%	Acute decompensated heart failure (n=355)	4.8%		

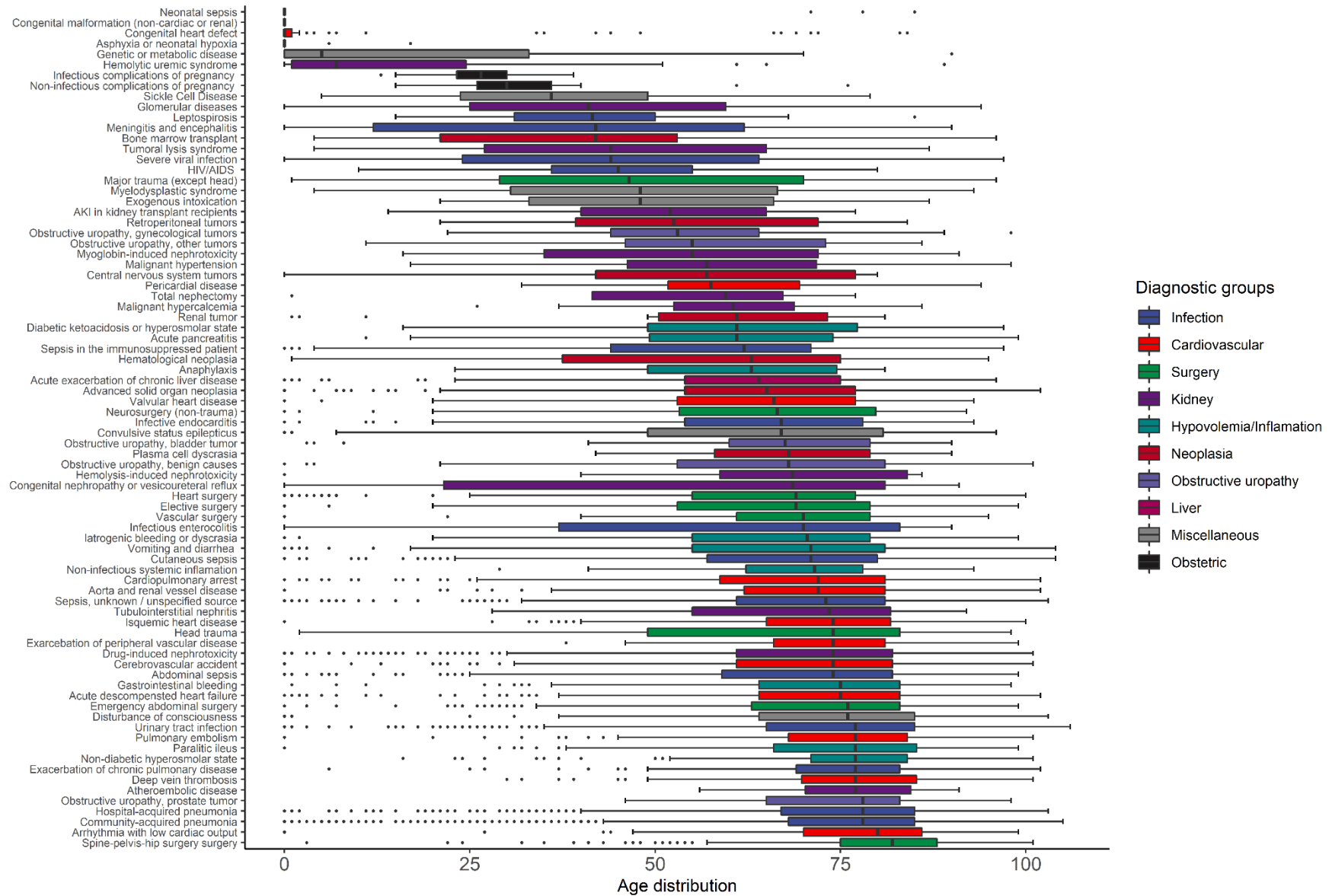


Figure 2. Box-plot distribution of age and disease conditions associated with AKI, stratified by the 10 main diagnostic groups.

followed by patients with a kidney disease diagnosis. Infections, surgery, neoplasia, and hypovolemia/inflammation-related causes had high mortality rates. The worst survival was found in the group with a liver-related diagnosis (log-rank test $P < 0.001$) (Figure 3). Figure 4 presents a forest plot with the results of an adjusted, mixed-effects Cox model that provides the hazard ratio (HR) and the 95% confidence interval (CI) for mortality of the ten diagnostic groups and confirms the findings of the log-rank tests. Mortality was also significantly associated with age (HR 1.01, CI 95% 1.01-1.01, per year) and the severity of presentation (number of failing organs, HR 1.34, CI 95% 1.32-1.35, per organ). No significant interactions were noted with ethnicity and CCS. Male gender correlated with better survival (HR 0.88, CI 95% 0.86-0.91).

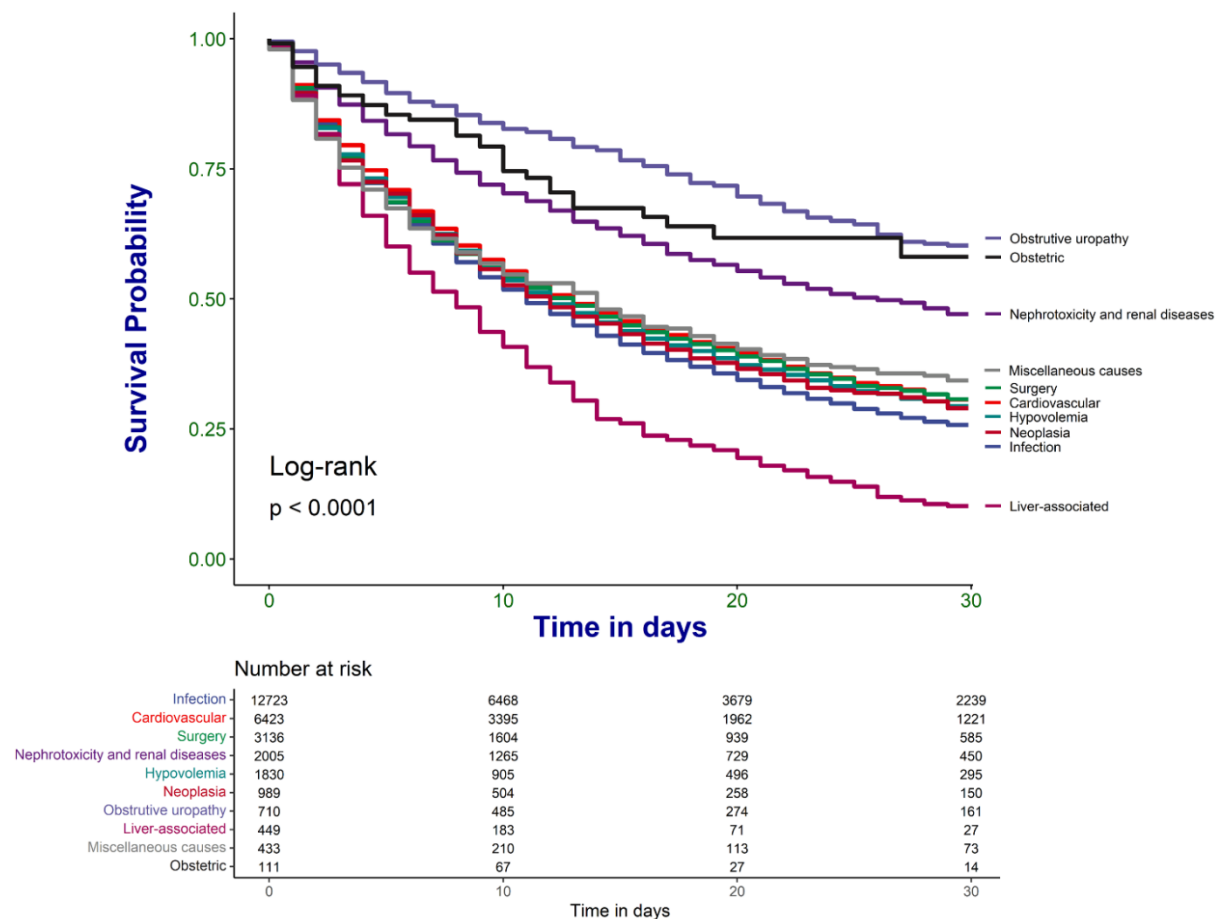


Figure 3. Kaplan-Meier curves for survival according to 10 diagnostic groups.

Table 3 shows the bivariate and multiple mixed-effects Cox model for hospital mortality for 29 out of 80 specific diagnoses that reached statistical significance after adjustments, distributed across the different age strata (the complete table with all specific diagnoses is the

Supplemental, eTable1). After adjusting for age, gender, ethnicity, the severity of presentation (number of organ failures) and comorbidities (CCS), infection-related etiologies (such as community-acquired pneumonia (HR 1.17, CI 1.12-1.21), neonatal sepsis (HR 1.85, CI 1.36-2.50), sepsis of unknown source (HR 1.13, CI 1.06-1.21), neoplasia (advanced solid organ neoplasia (HR 1.16, CI 1.03-1.31), and hematological neoplasia (HR 1.47, CI 1.27-1.71)), cardiovascular etiologies such as congenital heart defect (HR 1.91, CI 1.49-2.45) and pulmonary embolism (HR 1.22, CI 1.04-1.21) and exacerbation of chronic liver disease (HR 1.39, CI 1.24-1.55) were all associated with worse survival. However, other conditions were associated with better survival, including glomerular diseases (HR 0.54, CI 0.40-0.73), obstructive uropathy (whether benign or tumor-associated), drug-induced nephrotoxicity (HR 0.80, CI 0.73-0.87), and non-infectious pregnancy-related complications (HR 0.53, CI 0.33-0.87). As a general group, surgery-related diagnoses did not significantly impact survival, although some individual circumstances, such as elective surgery (HR 0.82, CI 0.69-0.96) and emergency abdominal surgery (HR 0.83, CI 0.76-0.91), were associated with better survival.

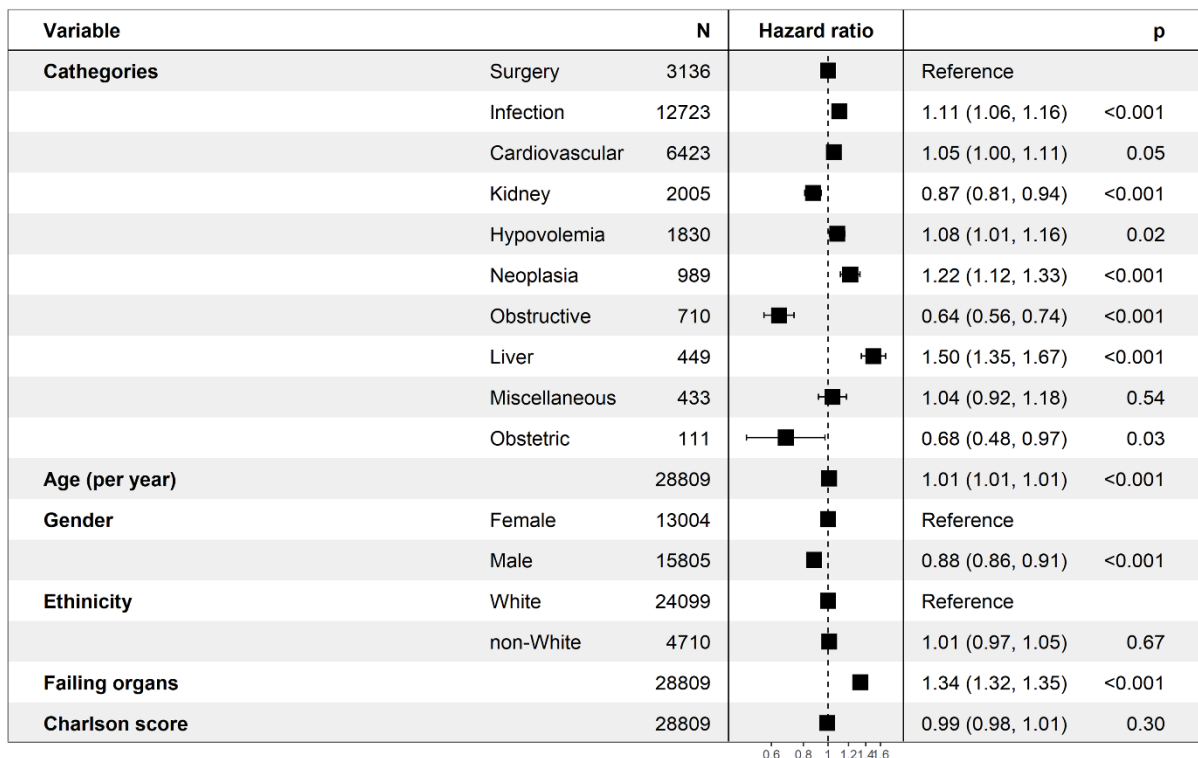


Figure 4. Forest plot depicting hazard ratios of the multiple cox regression model for mortality of patients with AKI. It was used the individual hospitals as random effects in the mixed-effects Cox model.

Table 3. Uni- and multiple mixed-effects Cox proportional hazards model with the 29 specific diagnoses that were significantly associated with mortality among AKI-D patients.

Variable	HR (Univariate)	p	HR (Multivariate) ^a	p
Abdominal sepsis	1.13 (1.05-1.21)	<0.05	0.91 (0.85-0.98)	<0.05
Advanced solid organ neoplasia	1.13 (1.01-1.28)	<0.05	1.16 (1.03-1.31)	p<0.05
Community-acquired pneumonia	1.26 (1.21-1.31)	<0.001	1.17 (1.12-1.21)	<0.001
Congenital heart defect	1.51 (1.22-1.87)	<0.001	1.91 (1.49-2.45)	<0.001
Drug induced nephrotoxicity	0.68 (0.63-0.74)	<0.001	0.80 (0.73-0.87)	<0.001
Elective surgery	0.78 (0.67-0.92)	0.003	0.82 (0.69-0.96)	<0.05
Emergency abdominal surgery	1.07 (0.99-1.17)	0.105	0.83 (0.76-0.91)	<0.001
Exacerbation of chronic liver disease	1.70 (1.53-1.89)	<0.001	1.39 (1.24-1.55)	<0.001
Infectious exacerbation of chronic lung disease	1.34 (1.17-1.54)	<0.001	1.19 (1.04-1.37)	<0.05
Gastrointestinal bleeding	1.38 (1.23-1.54)	p<0.001	1.20 (1.07-1.34)	<0.01
Glomerular diseases	0.30 (0.23-0.41)	<0.001	0.54 (0.40-0.73)	<0.001
Hematological neoplasia	1.29 (1.12-1.49)	<0.001	1.47 (1.27-1.71)	<0.001
HIV/AIDS	1.03 (0.87-1.23)	0.699	1.37 (1.15-1.63)	<0.001
Infectious enterocolitis	1.40 (0.92-2.13)	0.114	1.57 (1.03-2.40)	<0.05
Infective endocarditis	0.80 (0.67-0.95)	<0.05	0.82 (0.69-0.98)	<0.05
Leptospirosis	0.43 (0.26-0.73)	<0.01	0.55 (0.32-0.93)	<0.05
Malignant hypercalcemia	1.21 (0.72-2.05)	0.4772	1.75 (1.03-2.96)	<0.05
Malignant hypertension	0.42 (0.30-0.58)	<0.001	0.68 (0.49-0.96)	<0.05
Neonatal sepsis	1.81 (1.37-2.41)	<0.001	1.85 (1.36-2.50)	<0.001
Non-infectious complications of pregnancy	0.38 (0.24-0.60)	<0.001	0.53 (0.33-0.87)	<0.05
Obstructive uropathy (benign causes)	0.41 (0.32-0.53)	<0.001	0.60 (0.46-0.77)	<0.001
Obstructive uropathy (bladder tumor)	0.43 (0.33-0.58)	<0.001	0.74 (0.55-0.98)	<0.05
Obstructive uropathy (gynecological tumors)	0.34 (0.26-0.45)	<0.001	0.52 (0.39-0.69)	<0.001
Obstructive uropathy (other tumors)	0.34 (0.23-0.51)	<0.001	0.64 (0.43-0.96)	<0.05
Pulmonary embolism	1.42 (1.21-1.66)	<0.001	1.22 (1.04-1.43)	<0.05
Sepsis in the immunosuppressed patient	1.54 (1.34-1.77)	<0.001	1.52 (1.32-1.76)	<0.001
Sepsis unknown/unspecified source	1.30 (1.22-1.39)	<0.001	1.13 (1.06-1.21)	<0.01
Severe viral infection	1.20 (0.93-1.55)	0.169	1.46 (1.13-1.90)	<0.01
Tumor lysis syndrome	0.97 (0.71-1.31)	0.829	1.48 (1.09-2.01)	<0.05

a. We corrected each etiology's hazard ratios for age, gender, ethnicity, the severity of presentation (number of organ failures), and comorbidities (Charlson comorbidities score). The individual hospital was taken as random effects in each mixed-effects Cox model. Schoenfeld residuals analysis confirmed proportional hazards in all models.

Discussion

After some stagnation since early descriptions of the clinical scenarios associated with the development of AKI (1), the current era of consensus definitions brought a major conceptual advance to the field, as dozens of competing definitions were replaced with matrixial classification systems that were also endowed with prognostic capability (3). However, one involuntary tradeoff might have been a lesser emphasis on the identification of the multitude of

AKI clinical sub-phenotypes (3, 5). Herein we describe the considerable burden of extrarenal disease affecting patients before and concurrent with the AKI episode.

There are particular features of the study that are worth outlining. Our study prospectively recorded a large set of clinical or surgical diagnoses associated with the AKI-D, and as such, was able further to enlighten the clinical complexity of the AKI syndrome. The findings were particularly robust due to building an extensive and age-encompassing database of 17,158 patients embracing 11 years. This approach also allowed us to acquire a new view on the heterogeneity of the risk factors and the comorbidity associated with AKI stratified throughout the human lifespan.

Classifying AKI simply into broad categories may potentially lead to misclassification, as it is impossible to avoid simplifications and diagnosis overlapping (7). Another challenge to assign an etiologic diagnosis and to develop an appropriate treatment plan to a patient with AKI is that specific syndromes often coexist (2).

Identifying these clinical correlates and their associated outcomes may refine the body of knowledge regarding AKI, provide insights into its expected clinical course, and assist in developing targeted prophylactic and early therapeutic interventions that potentially might even resolve the AKI episode (2). In addition, modeling AKI as an intermediate event between an initiating cause and the consequent health outcomes may assist in the establishment of the primary clinical contexts in which AKI develops, identify susceptible groups where awareness is paramount, determine clinical conditions associated with increased mortality, and, help to channel efforts towards the avoidance of preventable deaths (6).

Most previous epidemiological studies about AKI did not pursue specifically associated diagnoses or report on conditions contributing to its development (9, 10, 15). For example, the PICARD experience, an essential epidemiologic study on AKI, strived to document relevant clinical situations contributing to AKI. However, the division of etiologies was not straightforward, and specific etiologies were grouped into a broad set of presumed etiological categories (7). By contrast, our approach was to capture a broader range of clinical and surgical conditions associated with AKI-D diagnosis and analyze them both in isolation and into ten related diagnostic groups, expecting a novel contribution to the study of AKI epidemiology.

As in other extensive multicentric studies, we also documented that infections, followed by cardiovascular diseases, are inextricably coupled with AKI (9, 10). For example, in the BEST Kidney Study, thoracic and intra-abdominal sources of sepsis were diagnosed in roughly half of the patients with AKI (16). In addition, a study from France employed a novel adaptation of phenome-wide association studies to mine ten years of electronic health records and uncover

phenotypes and diagnoses associated with the identification of hospital-acquired AKI. In agreement with our data, infection and sepsis-related etiologies were by far the most prevalent diagnosis (66%), followed by cardiovascular-related etiologies (44%) (17).

Of particular note was the association of severe AKI with community-acquired pneumonia, which was the most prevalent admission diagnosis in our series (23.8%). This was also noted in other extensive studies. For example, a population-based study in China found that community-acquired pneumonia was the most frequent clinical correlate for hospital-acquired AKI, which have developed in 27.3% of the patients with pneumonia that required hospitalization (18). Sepsis mainly due to pneumonia also accounts for most deaths in patients with AKI (19). Based on our as well as the data from others, consideration should be given to the idea that more widespread pneumococcal vaccination, at least in children and elderly individuals, may reduce the severity of community-acquired pneumonia, the need for hospital and ICU admission (20) and, eventually, reduce the incidence of AKI.

In this series of AKI-D patients, the worst hazard for mortality occurred in patients with associated liver diseases. Acute kidney failure in patients with liver disease portends an ominous prognosis, irrespective of the attributed mechanism for the kidney impairment (10,19,21). Furthermore, the homeostatic derangement created by the combinations of AKI and liver failure may be so damaging that when the patient reaches the point of needing RRT, the obstacles to survival are nearly unsurpassable without liver transplantation or other dedicated interventions (22).

An interesting aspect was the distribution of etiologies according to age strata; infection and cardiovascular diseases were the leading associated diagnoses in the pediatric group (< 18 years), as also recorded in several other pediatric series (23). On the other hand, distinct diagnoses were found in the age stratum between 10 to 29 years, including hematological malignancies, external causes, glomerular diseases, and pregnancy-related complications.

Of note, cardiovascular diseases displayed a bimodal pattern, although with different etiologies. Not unexpectedly, congenital diseases and heart surgery predominated in pediatric patients, and ischemic heart disease and congestive heart failure significantly impacted patients above the fifth decade of life. Cardiovascular diseases were associated with AKI in 11.3% to 44% of the significant published series (9, 10, 15, 17).

Our study has several limitations. Due to the structure of the data collection tool and the analytic methodology employed, it was impossible to infer direct cause-effect relationships. Nevertheless, our results were instrumental in providing a new and broader view of the clinical scenarios that surround the development of AKI, depicting a cohort profile that was reminiscent

of that from higher-developed economies, with a high prevalence of older individuals, often with significant comorbidities, and a high degree of pre-existing chronic kidney disease as compared to countries with lower incomes (4, 10). Being Brazil one of the BRICS countries, there are undoubtedly health-related issues and epidemiology patterns distinctive from those of other nations. Our observations may not generalize to all practice settings and populations worldwide and even in Brazil, where regional socio-economic and healthcare access discrepancies are pervasive. Although reflected in the series, we may not have captured the exact AKI profile of lower-income regions of Brazil, where community-acquired AKI, dehydration, leptospirosis, pregnancy complications, and animal envenomation often contribute to the precipitation of AKI (24). Despite various design and analytic approaches, as an observational study, we cannot rule out the impact of residual confounding and bias. However, the process of medical report review contributed to minimizing these inherent biases. In addition, we analyzed only severe AKI-D patients. Therefore, our results might not be generalizable to the full spectrum of AKI syndrome. The lack of long-term follow-up of survivors is also a limitation of this cohort.

Conclusion

Our study offers new insights into the many clinical and surgical conditions associated with AKI-D development, highlighting the complex nature of AKI syndrome. In addition, we uncovered the high heterogeneity of diagnoses associated with AKI and explored its distribution in frequency across different age strata, from newborns to centenarians, and therefore encompassing the human lifespan. Future studies may relate such clinical detailing with novel and precise biomarkers, imaging tests, histopathology, and other diagnostic tools to characterize distinctive phenotypes of AKI, perhaps ushering a new era of precision nephrology.

Article information

Acknowledgments:

The authors would like to thank Dr. Ricardo Augusto Farias for the mentorship in the development and implementation of the Nefroweb database, and the attending nephrologists that contributed with data entry: Adolpho B. F. da Silva (deceased), Alan C. A. e Silva, Alberto Zagury, Amanda B. Tutungi, Ana M. R. dos Santos, André G. e Silva, André G. N. de Albuquerque, André J. de Andrade, Andréia R. H. Gama, Angela Cristina N. V. Sutter, Angélica D. Rito, Anne Louise de O., Bernardo L. da Costa, Bianca G. Bastos, Carla C. A. Miranda, Christiane S. A. Gonzaga, Claudia Gusmão, Cristina C. C. da Rocha, Daniel S. Santos, Danielle A. Bazhuni, Deniset R. da Costa, Désirée L. T. Dutra, Dirce M. Vitorino, Dora Mannarino, Dulce Lessi, Edi A. Coutinho, Eduardo C. W. Bernardes, Elke R. F. de Carvalho, Eloa O. Nunes, Felipe de A. Magalhães, Fernanda S. Baldotto,

Fineias E. S. da Silva, Flávia C. D. Martins, Flávia Luts Borges, Francisco Magalhães, Francisco R. Alves, Geraldo S. Vieira, Gisella P. de Mello, Henrique J. S. Cerqueira, Ivan Matioli-Filho, Janaína F. Ferreira, João Luiz F. Costa, Jorge A. V. de Menezes, José A. A. de Montalvão, José Guilherme B. Leite, José Henrique Pires L. Jr, Karla M. S. Alves, Kátia R. R. Barros, Lourdes Fernandes, Luana N. L. Keen, Luciana C. Matulevic, Luciana F. Serpa, Luciano M. Duarte, Luciano Morgado, Luiz A. H. Mariz, Luiz Cláudio A. Gonçalves, Luiz Guilherme B. de Figueiredo, Luiz Marcelo Borsato, Manoel R. A. de Almeida, Marcela G. Pinheiro, Marcio Henrique S. de Lima, Marcia R. Gianotti, Marcos A. A. R. Santos, Marcos R. C. Barnese, Marcos S. de Vasconcelos, Marcus V. N. Pereira, Maria Angélica G. Bandeira, M. de Fátima S. Bandeira, M. Eugênia G. Rodrigues, Marina R. de Fazio, Mário S. Magalhães, Marisa de Fátima B. C. Moreira, Michel O. Haddad, Miguel Graciano, Mônica N. de Vianna, Murillo S. Tatagiba, Patrícia S. da Silva, Paulo P. L. Fernandes, Paulo R. A. da Silva, Paulo W. Duarê, Pedro H. B. D'almeida, Pedro S. Ribeiro, Rachel de S. Filgueiras, Raquel S. dos Santos, Renata M. Garcia, Ricardo A. S. Rosa, Ricardo A. Faria, Rivaldo C. Costa, Roberta M. de Abeu, Rouben Bogossian, Sandra F. S. Reis, Sandra R. B. da Silva, Scyla M. R. Salgado, Silvio R. S. Santa Fé, Simaria A. Ojeda, Simone S. Collopy, Solange M. S. Baruki, Susana M. Pinho, Tânia D. Sobral, Therezina M. G. Vissers, Valéria R. Soares, Vinícius M. Mariano, Walter L. Gouvêa-Filho

Author Contributions:

Drs. Gomes and Suassuna had full access to all of the data in the study and takes responsibility for its integrity and the accuracy of the analysis.

Study concept and design: Gomes, Ruzany, Suassuna.

Records review: Gomes, Yamani, Suassuna.

Analysis and interpretation of data: Gomes, Yamani, Suassuna.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Gomes, Yamani, Ruzany, Suassuna.

Statistical analysis: Gomes, Suassuna.

Disclosures and financial support:

Drs. Ruzany and Suassuna are minor partners of KMR2, a spinoff company from Kidney Assistance Ltd, that developed the NefroWeb product to manage logistics and billing related to dialysis services in hospitals and clinics in the metropolitan area of Rio de Janeiro. Dr. Suassuna conceived NefroWeb's clinical module solely for epidemiological research purposes, with no financial relationship that could appear to have influenced the submitted work. The two other authors have no affiliation to KMR2 and no conflicts to disclose.

References

1. Swann RC, Merrill JP. The clinical course of acute renal failure. *Medicine (Baltimore)*. 1953;32(2):215-92.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter suppl*. 2012;2:1-138.
4. Mehta RL, Burdmann EA, Cerda J, Feehally J, Finkelstein F, Garcia-Garcia G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016;387(10032):2017-25.
5. Waikar SS. Precision nosology versus precision nephrology: defining acute kidney injury, again. *Kidney Int*. 2019;95(4):741-3.
6. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
7. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-21.
8. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.
9. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
11. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57.

12. Agrawal S, Duseja A, Gupta T, Dhiman RK, Chawla Y. Simple organ failure count versus CANONIC grading system for predicting mortality in acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(3):575-81.
13. Larsson J. eulerr: Area-Proportional Euler and Venn Diagrams with Ellipses. 2020;R package version 6.1.0(<https://cran.r-project.org/package=eulerr>).
14. Conway JR LA, Gehlenborg N. UpSetR: An R Package for the Visualization of Intersecting Sets and their Properties. 2014(<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx364>).
15. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1324-31.
16. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431-9.
17. Jannot AS, Burgun A, Thervet E, Pallet N. The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):874-84.
18. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1510-8.
19. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, Elliott D, et al. Defining the cause of death in hospitalised patients with acute kidney injury. *PLoS One*. 2012;7(11):e48580.
20. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1093-101.
21. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, Dienstag JL, Chung RT, Thadhani RI. Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan 6;13(1):16-25.
22. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand?. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3684-3703.
23. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):275-83.
24. Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, CC RB, Diniz EJ, Lima RS, et al. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol*. 2012;78(6):449-55.

4.5 Manuscript 3 - Socioeconomic Influences on the Outcomes of Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in the Two-Tiered Healthcare System of Brazil

Socioeconomic Influences on the Outcomes of Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in the Two-Tiered Healthcare System of Brazil

Conrado Lysandro R. Gomes^{1,2}, Thais Lyra Cleto Yamane¹, Frederico Ruzani^{1,2}, José Hermógenes Rocco Suassuna^{1,2}

¹ Clinical and Academic Unit of Nephrology, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Faculty of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil.

² Kidney Assistance Ltd., Rio de Janeiro, Brazil.

ABSTRACT

Background Socioeconomic deprivation may be associated with a higher incidence of acute kidney injury (AKI) and worse outcomes in high-income countries. However, there is little information about these epidemiological factors in emerging countries and the influence of access to care. It may be particularly relevant in emerging countries like Brazil with two-tiered health care systems, where the public (free and universal) and private (market-oriented) levels of hospital care models may impact AKI outcomes.

Methods We studied 15,186 pediatric and adult patients with dialysis-requiring AKI (AKI-D) admitted to private and public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil. Socioeconomic indicators were derived from the patient zip codes according to Brazil's demographic census. The impact of socioeconomic indicators and hospital governance on patient survival was assessed by propensity score analysis and a mixed-effects Cox regression.

Results Crude mortality rates were higher in private vs. public hospitals (71.8% vs. 59.5%, $p < 0.001$) associated with significant difference in age (75 [IQR 61–83] vs. 53 [IQR 31–66]), baseline renal function (prevalence of chronic kidney disease: 33.2% vs. 23%, $p < 0.001$), comorbidities (Charlson score: 2.03 ± 0.87 vs. 1.72 ± 0.75 , $p < 0.001$) and severity of presentation (mechanical ventilation: 76.5% vs. 58%, and vasopressors: 72.8% vs. 50.5%, $p < 0.001$). We observed no impact of different hospital administration or socioeconomical aspects on mortality. Poorer AKI-D prognosis was mostly driven by baseline characteristics and the severity of presentation.

Conclusions Despite profound differences in racial and socio-economical aspects between hospital governance, there was no independent influence of these indicators on mortality. Future epidemiological studies should further investigate these relevant assumptions, allowing healthcare systems to manage this severe syndrome promptly.

Keywords: acute kidney injury, dialysis, epidemiology, socioeconomic

Introduction

Acute kidney injury (AKI) remains associated with poor short- and long-term outcomes and rising treatment costs (1). Therefore, to assist physicians and healthcare policymakers to consistently and sustainably manage this critical syndrome, it is essential to obtain high-quality data on the epidemiology of AKI worldwide, not only in its many clinical aspects but also in its socioeconomic determinants (2, 3).

The influence of socioeconomic differences on health outcomes has been documented for many disease conditions. For example, studies from multiple countries with varying healthcare delivery models have reported a consistent association between chronic kidney disease and socioeconomic deprivation (4). However, the impact of these factors in the AKI setting is much less studied, although low socioeconomic standing has been linked to a higher risk of AKI and worse patient outcomes (5-10). Information is even more scarce in developing nations where health information systems may be lacking or are primitive and incomplete (3). Moreover, there may exist differences in AKI epidemiology within the same country due to differences in sanitation, disease distribution, and access to quality healthcare (11, 12).

One aspect compounding disease outcomes relates to differences in the quality of care provided by the public and private sectors when they coexist in two-tiered healthcare systems. Unfortunately, it is difficult to pinpoint which factors are related to the type of provider and which accrue from demographic, environmental, and educational/economic conditions (13, 14).

This study explores epidemiological features and associated outcomes of patients with dialysis-requiring AKI (AKI-D) in a large metropolitan area of Brazil, focusing on healthcare institutions' performance either by the market-oriented private sector or by the public government-funded sector. We also analyzed the impact of other socioeconomic indicators (education, income, longevity, human development, and inequality) on AKI outcomes.

Materials and Methods

Study Protocol: We conducted a retrospective analysis of the NefroWeb database, an 11-year (2002–2012) prospective, multicentric study on clinical characteristics and outcomes of AKI-D in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil (referência ao manuscrito 1). The study included 170 hospitals and medical institutions, both private and public. In private governance hospitals, primary financing was by personal or company-sponsored private health plans or insurance (market oriented). In public governance hospitals, the primary source of financing was the National Healthcare System (Sistema Unico de Saúde) and was free of charge at the point of consumption. After nephrology consultation and AKI-D diagnosis, data was

inputted by the attending nephrologist at the time of initiation of renal replacement therapy in the clinical module of NefroWeb®, a customized Microsoft SQL Server database. The institutional research ethics board approved the study protocol and waived the need for informed consent based on the noninterventional nature of the study. This manuscript adheres to the STROBE guidelines for cohort studies.

Study Population: Out of 25,624 pediatric and adult patients admitted for renal replacement therapy (RRT), we excluded 7,289 who had end-stage renal disease. After chart review, we further excluded 3,149 patients with incomplete reports, missing values, and zip codes (which were necessary to compute socioeconomic data), leaving the final cohort with 15,186 patients (Figure 1).

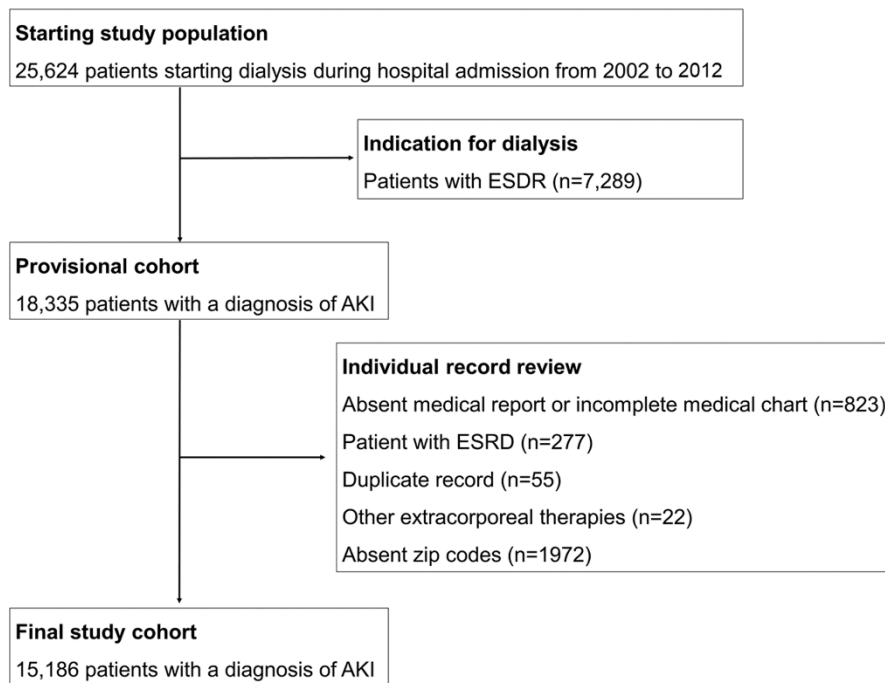


Figure 1. Study Flowchart

Data Collection: Demographics (age, sex, and race), clinical variables (primary clinical or surgical diagnosis, renal diagnosis, comorbidities, precipitant cause of AKI-D, and severity of presentation and failures), AKI-D phenotype (de novo, acute-on-chronic kidney disease [ACKD], and hospital- or community-acquired AKI), dialysis indication, and modality were collected at the time of dialysis initiation. Primary outcomes were death, complete or partial recovery, and dialysis dependence at hospital discharge. In addition, hospitals were categorized according to governance (private vs. public), the number of beds (small: <50 beds; medium: 50–150 beds; large: >150 beds), and specialty (General, Pediatric, Cardiology, Emergency/Trauma, Obstetrics, Oncology, and Infectious Diseases). Finally, each record was

reviewed for implausible values, event ascertainment, adjudication, and data cleaning by either a pediatric (TLCY) or adult nephrologist (CLRG or JHRS). For detailed information on data collection and processing, refer reference (Manuscripto 1).

Socioeconomic Indicators: Based on the geographic region of individual patient residence derived from postal zip codes, we recovered the following variables: global municipal human development index (HDIM), further divided into three categories (education, income, and longevity); Gini index for socioeconomic disparities, and mean monthly per capita income. Data were presented as continuous variables and categorized in terciles or dichotomized according to the mean values in Rio de Janeiro state. These indicators, calculated for municipalities and states, are adapted from the country's overall HDI by the United Nations Development Program in Brazil, the Institute for Applied Economic Research, and the João Pinheiro Foundation and are available on the website <http://atlasbrasil.org.br> (data from the 2010 census). The HDIM is interpreted the same way as the overall HDI, but its components aim to adapt the global HDI methodology to Brazilian municipalities at municipal and state levels. It ranges from 0 to 1 and enables the comparison of Brazilian cities over time.

Statistical Analysis: Analyses were performed with the R statistical environment. Significance was set at $p < 0.05$. Categorical variables were summarized as the number and percentage and were compared with the chi-square test. Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) and compared with student t-test. In addition to comparing the complete cohort (14,149 patients in the private group vs. 1,037 patients in the public group), we applied a propensity score-matching approach by using a logistic regression model including demographic and clinical characteristics (Supplemental file, section 3, eTable 1) to produce a balanced cohort. Propensity-matched cohorts of different groups were derived by applying 1:1 ratio greedy-nearest-neighbor matching on the propensity score, with a caliper of 0.1 SD of the propensity score logit with no replacement. Covariate balances before and after matching were checked by comparing standardized mean differences (SMD). An SMD of <0.10 was considered successful balancing. We did not include socioeconomic indicators in the propensity score to unravel differences between matched groups and possible relations to outcomes.

We constructed 30-day Kaplan–Meier survival curves to compare public and private hospitals and HDIM and income, both in the unmatched and matched cohorts. We conducted a log-rank test for significance in survival between curves. Further, we performed a shared frailty gamma Cox regression using random effects for individual hospitals of enrollment to compare survival

between these groups with the following variables: age, sex, HDIM, per capita income (indexes stratified according to the value mean of the population of the state of Rio de Janeiro), Gini index (stratified in terciles), AKI phenotype (acquired in the community vs. hospital, de novo vs. ACKD, septic vs. nonseptic AKI, and oliguric vs. nonoliguric AKI), number of failing organs and Charlson comorbidity score (CCS), presented as a hazard ratio (HR) with a 95% confidence interval. We assessed the assumption of the Cox proportional hazards model by the analysis of Schoenfeld residues. In addition to considering individual hospitals as random effects in the mixed model and acknowledging the heterogeneity of medical institutions involved (i.e., the predominance of medium and small private medical facilities), we performed a sensitivity analysis considering only the large hospitals of private and public governance. Pearson correlation was performed to assess differences in the association between HDIM and Gini index with per capita income according to different hospital governance populations.

Results

We analyzed data from 15,186 patients with AKI-D accrued over 11 years (Figure 1). Of the 170 medical institutions involved, 82% (n = 139) were of private administration and 18% (n = 31) of public administration. Small- and medium-sized general hospitals and medical facilities were predominant in the private group and medium-sized and larger medical institutions in the public group. Public hospitals displayed a broader distribution of specialties, including a higher proportion of emergency/trauma units (Supplemental file, section 1, eTable 2).

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the cohort: 14,149 patients were admitted to a private hospital and 1,037 patients to public hospitals. The median age was 75 years (IQR 61–83) in private hospitals compared to 53 (IQR 31–66) in public hospitals. There was a higher proportion of self-declared white ethnicity patients in private than public hospitals (84.3 vs. 61.0%, respectively, $p < 0.001$). AKI-D were more frequently de novo and hospital-acquired. Community-acquired AKI-D was more frequent in public hospitals (45.7% vs. 27.0%, $p < 0.001$), and ACKD disease was more frequent in private hospitals (33.2% vs. 23%, $p < 0.001$).

Comorbidities were more prevalent in private hospitals (arterial hypertension, 44.6% vs. 25.6%; chronic heart diseases, 33.6% vs. 14.9%; diabetes, 21.2% vs. 11.6% in private vs. public hospitals, respectively), except for malignance (20.9% vs. 14.2%, in public vs. private hospitals, respectively); The CCS (2.03 ± 0.87 vs. 1.72 ± 0.75 , $p < 0.001$) was higher in private hospitals

(Table 1). Medical reason for admission (76.2% vs. 58.7%) and intensive care unit (ICU) admission (87.8% vs. 59.4%) also predominated in private hospitals ($p < 0.001$).

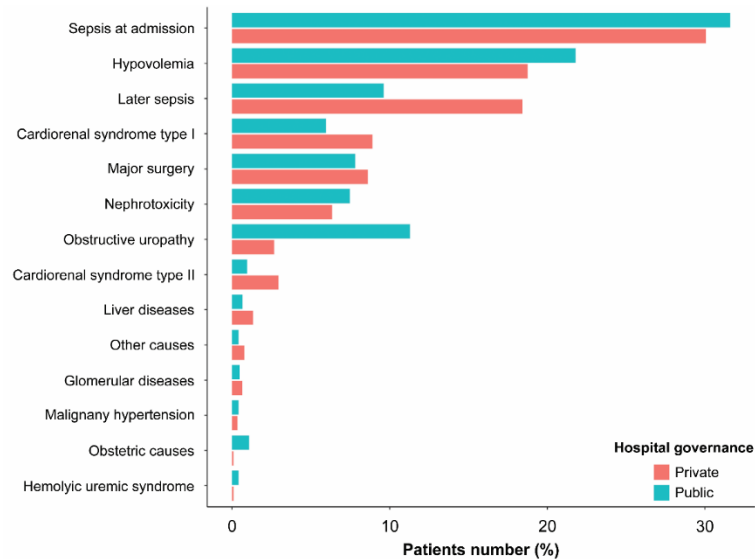
Table 1. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of unmatched and matched cohorts

	All (n = 15186)	Private (n = 14149)	Public (n = 1037)	p	SMD	Private (PSM, n = 1037)	p	SMD
Demographics								
Age (median [IQR])	74 (59–82)	75 (61–83)	53 (31–66)	<0.001	0.965	51(31–68)	0.748	0.023
Male gender (%)	8291 (54.6)	7705 (54.5)	586 (56.5)	0.212	0.041	577 (55.6)	0.723	0.017
Nonwhite (%)	2624 (17.3)	2220 (15.7)	404 (39.0)	<0.001	0.541	383 (36.9)	0.365	0.042
AKI phenotype								
Acute-on-chronic kidney disease (%)	4933 (32.5)	4694 (33.2)	239 (23.0)	<0.001	0.227	240 (23.1)	1.000	0.002
Community-acquired AKI (%)	4293 (28.3)	3819 (27.0)	474 (45.7)	<0.001	0.397	442 (42.6)	0.170	0.062
Medical admission (%)								
	11397 (75)	10788 (76.2)	609 (58.7)	<0.001	0.381	621 (59.9)	0.623	0.024
ICU admission (%)								
	13044 (85.9)	12428 (87.8)	616 (59.4)	<0.001	0.682	676 (65.2)	0.008	0.120
Comorbidities								
Chronic heart Diseases (%)	4902 (32.3)	4748 (33.6)	154 (14.9)	<0.001	0.448	168 (16.2)	0.431	0.037
Hypertension (%)	6711 (44.2)	6446 (45.6)	265 (25.6)	<0.001	0.427	277 (26.7)	0.582	0.026
Diabetes (%)	3113 (20.5)	2993 (21.2)	120 (11.6)	<0.001	0.261	130 (12.5)	0.544	0.030
Neoplasia (%)	2227 (14.7)	2010 (14.2)	217 (20.9)	<0.001	0.177	205 (19.8)	0.549	0.029
Chronic neurological diseases (%)	1536 (10.1)	1490 (10.5)	46 (4.4)	<0.001	0.233	66 (6.4)	0.065	0.085
Obstructive vascular disease (%)	1631 (10.7)	1561 (11.0)	70 (6.8)	<0.001	0.151	54 (5.2)	0.165	0.065
Chronic hepatic Disease (%)	591 (3.9)	565 (4.0)	26 (2.5)	0.021	0.084	24 (2.3)	0.886	0.013
Number of comorbidities (mean [SD])	1.6 (1.16)	1.6 (1.16)	1.1 (1.05)	<0.001	0.516	1.16 (1.02)	0.124	0.068
Charlson score (mean [SD])	2.01 (0.86)	2.03 (0.87)	1.72 (0.75)	<0.001	0.385	1.74 (0.78)	0.421	0.035
Precipitating causes of AKI								
Sepsis at admission (%)	6940 (45.7)	6457 (45.6)	483 (46.6)	0.579	0.019	502 (48.4)	0.429	0.037
Later sepsis (%)	3954 (26.0)	3820 (27.0)	134 (12.9)	<0.001	0.358	144 (13.9)	0.562	0.028
CRS type I (%)	1981 (13.0)	1889 (13.4)	92 (8.9)	<0.001	0.143	116 (11.2)	0.093	0.077
Hypovolemia (%)	4299 (28.3)	3989 (28.2)	310 (29.9)	0.255	0.037	298 (28.7)	0.596	0.025
Nephrotoxicity (%)	1390 (9.2)	1277 (9.0)	113 (10.9)	0.050	0.063	105 (10.1)	0.616	0.025
Urological conditions (%)	736 (4.8)	559 (4.0)	177 (17.1)	<0.001	0.438	150 (14.5)	0.117	0.071
Major surgery (%)	1957 (12.9)	1842 (13.0)	115 (11.1)	0.082	0.059	132 (12.7)	0.278	0.051
CRS type II (%)	650 (4.3)	636 (4.5)	14 (1.4)	<0.001	0.188	13 (1.3)	1.000	0.009
Hepatorenal syndrome (%)	296 (1.9)	287 (2.0)	9 (0.9)	0.013	0.097	11 (1.1)	0.822	0.020
Glomerular diseases (%)	162 (1.1%)	151 (1.1%)	11 (1.1%)	1	0.009	12 (1.2)	1	0.009
Obstetric complications (%)	110 (0.7)	52 (0.4)	58 (5.6)	<0.001	0.163	25 (2.4)	<0.001	0.311
Number of causes (mean [SD])	1.45 (0.62)	1.46 (0.62)	1.42 (0.61)	0.094	0.055	1.47 (0.61)	0.105	0.071
Indications for commencing RRT								
Azotemia (%)	12730 (83.8)	11870 (83.9)	860 (82.9)	0.443	0.026	844 (81.4)	0.390	0.040
Oliguria (%)	11480 (75.6)	10784 (76.2)	696 (67.1)	<0.001	0.203	709 (68.4)	0.573	0.027
Acidosis (%)	11077 (72.9)	10397 (73.5)	680 (65.6)	<0.001	0.172	700 (67.5)	0.377	0.041
Hypervolemia (%)	5688 (37.5)	5288 (37.4)	400 (38.6)	0.461	0.025	416 (40.1)	0.500	0.032
Hyperkalemia (%)	3125 (20.6)	2758 (19.5)	367 (35.4)	<0.001	0.362	329 (31.7)	0.085	0.078
Number of indications (mean (SD))	2.92 (1.02)	2.92 (1.01)	2.94 (1.20)	0.508	0.020	2.94 (1.11)	0.924	0.004
Organ failures								
Mechanical ventilation (%)	11424 (75.2)	10823 (76.5)	601 (58.0)	<0.001	0.403	646 (62.3)	0.048	0.089

Vasopressors (%)	10829 (71.3)	10305 (72.8)	524 (50.5)	<0.001	0.471	574 (55.4)	0.031	0.097
Isolated kidney failure (%)	2655 (17.5)	2370 (16.8)	288 (27.5)	<0.001	0.368	257 (24.8)	0.255	0.089
Additional failing organs (mean (SD))	2.03 (1.23)	2.06 (1.21)	1.66 (1.32)	<0.001	0.312	1.78 (1.32)	0.035	0.093
RRT modality (%)				<0.001	0.651		0.249	0.089
SLED	7112 (46.8)	6909 (48.8)	203 (19.6)			204 (19.7)		
IHD	4859 (32.0)	4343 (30.7)	516 (49.8)			477 (46.0)		
SCHD	2890 (19.0)	2612 (18.5)	278 (26.8)			305 (29.4)		
PD	325 (2.1)	285 (2.0)	40 (3.9)			51 (4.9)		
Hospital stay, days (median [IQR])	21 (11–29)	21 (11–39)	17 (8–32)	<0.001	0.171	16 (9–32)	0.946	0.033
Mortality (%)	10771 (70.9)	10154 (71.8)	617 (59.5)	<0.001	0.353	631 (60.8)	0.597	0.073

AKI: acute kidney injury; SMD: standardized mean difference; PSM: propensity score matching; ICU: intensive care unit; CRS: cardiorenal syndrome; RRT: renal replacement therapy; SLED: sustained low-efficiency dialysis; HD: intermittent hemodialysis; SCHD: slow-continuous hemodialysis; PD: peritoneal dialysis; SD: standard deviation; IQR: interquartile range

The incidence of sepsis at admission, major surgery, nephrotoxicity, and glomerular diseases as precipitating causes of AKI-D was similar between the two groups. Sepsis after admission (27% vs. 12.9%), cardiorenal syndrome (CRS) type I (13.4% vs. 8.9%) and II (4.5% vs. 1.4%), and hepatorenal syndrome (2.0% vs. 0.9%) were more prevalent in private hospitals. whereas hypovolemia (29.9% vs. 28.2%), obstructive uropathy (17.1% vs. 4.0%), and preeclampsia (5.6% vs. 0.4%) were more frequent in public hospitals (Figure 2). More than 70% of the cohort



was on mechanical ventilation and vasopressor support, but these interventions significantly differed between the two groups (mechanical ventilation: 76.5% vs. 58%, and vasopressors: 72.8 s. 50.5, in private vs. public hospitals, respectively, $p < 0.001$). Isolated kidney failure was more common in public hospitals (27.5% vs. 16.8%, $p < 0.001$).

Figure 2. Precipitant causes of severe dialysis-requiring acute kidney injury stratified by hospital governance. Causes are not mutually exclusive.

Most patients were initially treated with slow low-efficiency dialysis (SLED) in private hospitals, whereas conventional intermittent (IHD) therapy was the most frequent initial

modality of RRT in public hospitals (Table 1). However, the use of slow-continuous hemodialysis with standard dialysis equipment (SCHD) was higher in public vs. private hospitals. Finally, the hospital length of stay was significantly longer in private (21 days, [IQR 11–39]) as compared to public hospitals (17 days [IQR, 8–32]).

After propensity score matching, 1,037 cases were assigned to each group (Table 1). The matching process produced a balanced cohort. A decrease of <0.1 of the MSD between private and public hospitals was observed for most baselines matched covariates, except for socioeconomic covariates, which were purposely not included in the matching process. Baseline demographics indicators, AKI-D phenotype, comorbidities, precipitating causes of AKI-D (except obstetrical conditions), RRT modalities, and outcomes were comparable. The socioeconomic indicators differed significantly between private vs. public hospital patients (Table 2, Figure 3).

Table 2. Socioeconomic Indicators according to hospital governance in the unmatched and matched cohorts

	All (n = 15186)	Private (n = 14149)	Public (n = 1037)	p	SMD	Private (PSM, n = 1037)	p	SMD
Socioeconomic indicators								
HDIM - Global (mean [SD])	0.83 (0.09)	0.84 (0.09)	0.78 (0.08)	<0.001	0.732	0.82 (0.09)	<0.001	0.494
HDIM - Income (mean [SD])	0.84 (0.12)	0.84 (0.12)	0.76 (0.09)	<0.001	0.742	0.82 (0.11)	<0.001	0.501
HDIM - Longevity (mean [SD])	0.88 (0.05)	0.89 (0.05)	0.85 (0.05)	<0.001	0.684	0.88 (0.05)	<0.001	0.478
HDIM - Education (mean [SD])	0.78 (0.10)	0.79 (0.10)	0.72 (0.09)	<0.001	0.692	0.76 (0.11)	<0.001	0.462
Income (mean [SD])	2059.95 (1642.21)	2122.61 (1658.97)	1205.01 (1076.27)	<0.001	0.656	1810.67 (1560.05)	<0.001	0.452
Gini Index (mean [SD])	0.47 (0.05)	0.47 (0.05)	0.46 (0.05)	<0.001	0.281	0.47 (0.06)	<0.001	0.200

HDIM: human development index (municipality); SMD: standardized mean difference; SD: standard deviation; PSM: propensity score matching.

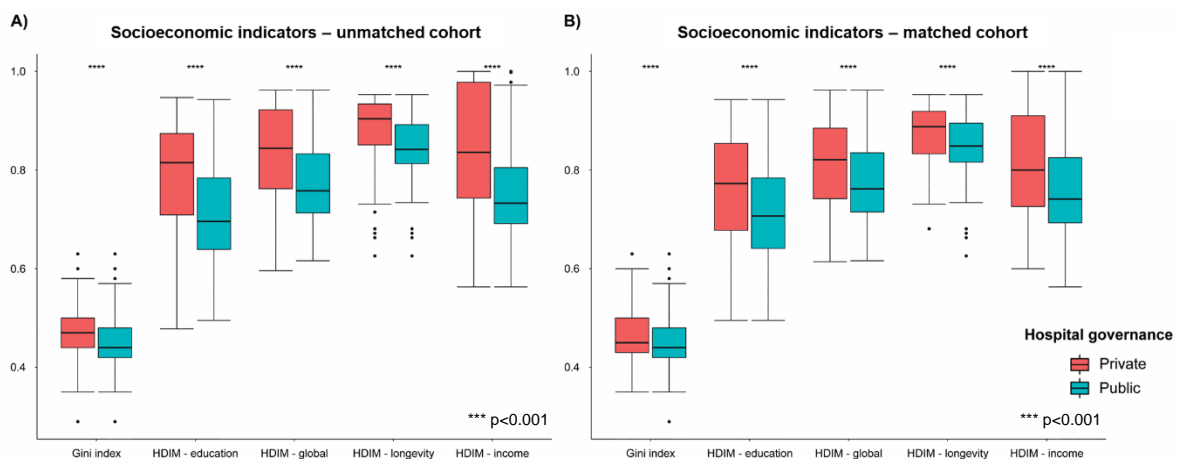


Figure 3. Socioeconomic indicators of dialysis-requiring acute kidney injury patients among private vs. public hospitals. (A) unmatched and (B) matched cohorts. HDIM: human development index (municipality).

The HDIM was significantly higher in private hospitals than public hospitals, and this difference was constant in all subdivisions of the HDIM index. Patients in public hospitals were stratified by a lower Gini index than those in private hospitals. Income was significantly higher in private hospitals (Table 2). There was a significant correlation between socioeconomic indicators and level of income: higher incomes were associated both with higher HDIM ($R = 0.94$, $p < 0.001$) and greater inequality, as shown by the Gini index ($R = 0.51$, $p < 0.001$), both in private and public hospitals (Figure 4). All socioeconomic indicators were lower in nonwhite populations than in white patients, but this difference was significantly different in private hospital patients after stratification (Supplemental file, section 5, eTable 3, eFigure 1).

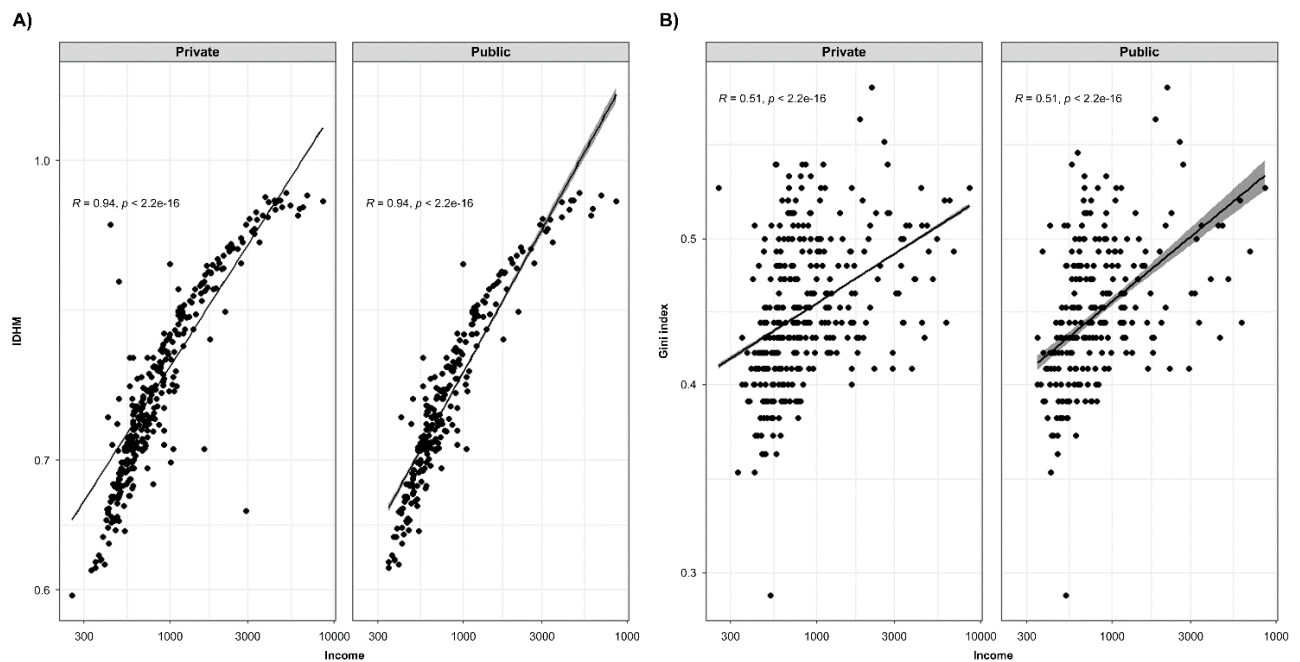


Figure 4. Correlation between income and HDIM and Gini index according to hospital administration. HDIM: human development index (municipality). Income is presented in Brazilian currency (reais, R\$).

Within 30 days after RRT initiation, crude mortality rate was 70.9% (10,771 patients); being 71.8% (10,154 patients) in the private group and 59.5% (617 patients) in the public group ($p < 0.001$). On the other hand, mortality rates were similar in the balanced matched cohort (60.8% vs. 59.5% in private vs. public hospitals, $p = 0.597$). Figures 5a and 5b depict the Kaplan–Myer curves for overall mortality in the unmatched and matched cohorts. Worse socioeconomic indicators (HDIM, income, and Gini index) in the univariate mixed-effects Cox proportional model of the unmatched cohort were all associated with higher mortality (Table 3). This difference remained significant only for higher income in the multivariate model. However, no socioeconomic variable was significantly associated with mortality in the multivariate model (Figure 5c–f).

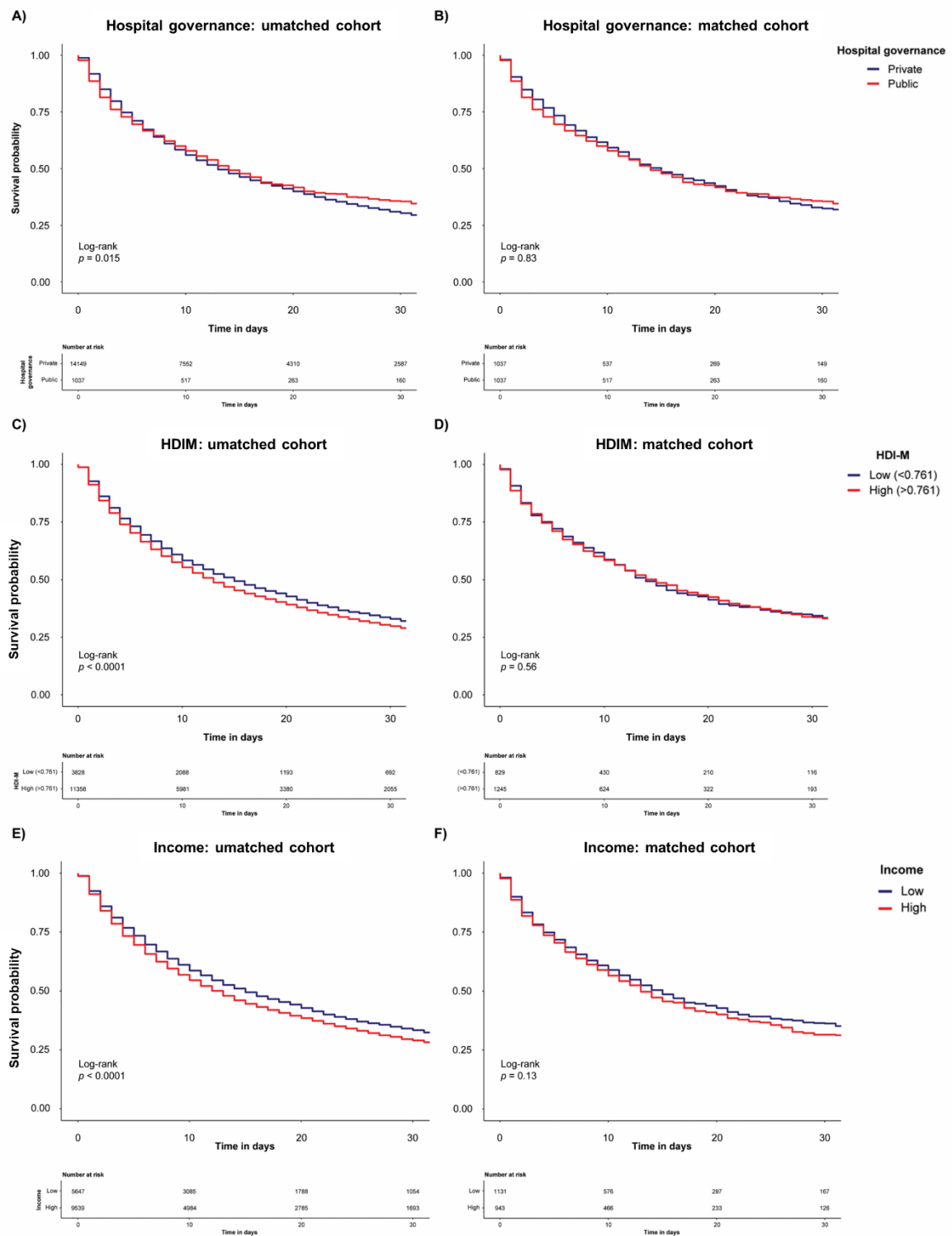


Figure 5. Survival curves, according to Kaplan–Meier estimates according to hospital administration (a and b), HDIM (c and d), and income (e and f), with log-rank test for significance, in the unmatched and matched cohorts. HDIM: human development index (municipality).

Table 3. Uni- and multivariate mixed-effects Cox regression model on mortality in the matched and unmatched cohort

		HR (univariable)	HR (multivariable)	HR (univariable)	HR (multivariate)
		Full Cohort (n = 15186 patients)		Matched Cohort (n = 2074 patients)	
Age	(per year)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)
Gender	Female	-	-	-	-
	Male	0.88 (0.85–0.92, p < 0.001)	0.92 (0.89–0.96, p < 0.001)	1.07 (0.96–1.20, p = 0.238)	0.98 (0.87–1.10, p = 0.717)
Ethnicity	White	-	-	-	-
	Nonwhite	0.94 (0.90–0.99, p = 0.027)	1.00 (0.95–1.06, p = 0.975)	1.02 (0.91–1.14, p = 0.751)	1.09 (0.97–1.23, p = 0.148)
Hospital Governance	Private	-	-	-	-
	Public	0.91 (0.83–0.98, p = 0.017)	0.98 (0.82–1.17, p = 0.852)	0.99 (0.89–1.11, p = 0.852)	0.92 (0.76–1.11, p = 0.380)
AKI phenotype 1	Acute	-	-	-	-
	ACKD	0.75 (0.72–0.78, p < 0.001)	0.85 (0.81–0.89, p < 0.001)	0.72 (0.63–0.83, p < 0.001)	0.89 (0.76–1.03, p = 0.125)
AKI phenotype 2	Hospital-acquired	-	-	-	-
	Community-acquired	0.65 (0.63–0.69, p < 0.001)	0.86 (0.82–0.90, p < 0.001)	0.59 (0.52–0.66, p < 0.001)	0.86 (0.75–0.98, p = 0.021)
AKI phenotype 3	Nonseptic AKI	-	-	-	-
	Septic AKI	1.28 (1.24–1.33, p < 0.001)	1.14 (1.09–1.18, p < 0.001)	1.65 (1.47–1.84, p < 0.001)	1.36 (1.21–1.53, p < 0.001)
AKI phenotype 4	Nonoliguric AKI	-	-	-	-
	Oliguric AKI	1.55 (1.48–1.63, p < 0.001)	1.32 (1.25–1.38, p < 0.001)	1.76 (1.55–2.00, p < 0.001)	1.35 (1.17–1.55, p < 0.001)
Additional organ failure	(per organ)	1.37 (1.35–1.40, p < 0.001)	1.34 (1.32–1.37, p < 0.001)	1.45 (1.40–1.52, p < 0.001)	1.39 (1.32–1.46, p < 0.001)
Charlson score	(per point)	1.02 (1.00–1.04, p = 0.062)	1.00 (0.97–1.02, p = 0.707)	1.05 (0.98–1.13, p = 0.183)	1.01 (0.94–1.10, p = 0.727)
HDIM	Low	-	-	-	-
	High	1.10 (1.05–1.15, p < 0.001)	0.98 (0.92–1.05, p = 0.615)	1.03 (0.92–1.16, p = 0.568)	0.89 (0.75–1.06, p = 0.189)
Income	Low	-	-	-	-
	High	1.13 (1.09–1.18, p < 0.001)	1.08 (1.01–1.15, p = 0.025)	1.11 (0.99–1.24, p = 0.068)	1.18 (1.00–1.41, p = 0.054)
Gini Index	0.29 to 0.44	-	-	-	-
	0.44 to 0.48	1.05 (1.00–1.09, p = 0.062)	1.01 (0.96–1.06, p = 0.789)	1.07 (0.94–1.23, p = 0.293)	1.10 (0.95–1.26, p = 0.198)
	0.48 to 0.63	1.10 (1.05–1.15, p < 0.001)	0.98 (0.93–1.04, p = 0.567)	1.17 (1.02–1.34, p = 0.026)	1.15 (0.99–1.34, p = 0.073)

AKI: acute kidney injury; ACKD: acute-on-chronic kidney disease; HDIM: human development index (municipality)

Multivariate analysis in the unmatched and matched cohort showed that age, oliguric AKI, septic AKI, and the number of organ failures were all independently associated with mortality. Male gender, community-acquired AKI-D, and ACKD were associated with better survival in the unmatched cohort (Table 3).

In a sensitivity analysis considering only hospitals with more than 150 beds of private and public governance (20 vs. 21 hospitals, respectively; $n = 6993$ patients; 6,036 patients in private vs. 957 patients in public hospitals), no significant difference in patients characteristics and outcomes were observed, as compared to the entire cohort (Supplemental file, section 2, eTables 4 and 5).

Among the 4,415 survivors (3,995 in private hospitals and 420 in public hospitals), 1,034 (23.4%) were discharged on RRT, 945 (23.7%) vs. 89 (21.2%) in private vs. public hospitals ($p < 0.001$). Discharge with complete recovery was more frequent in private hospitals (27.8%) than in public hospitals (16%), whereas partial recovery was more frequent in public hospitals (49% vs. 30.3%). Kidney status at discharge was indeterminate in 17.8% of the patients. There was no difference in discharge outcomes among socioeconomic indicators (Supplemental file section 7, eTable 6).

Discussion

To our knowledge, this is the first study directly comparing the influence of private vs. public hospitals administration on the outcomes of patients with AKI-D. Additionally, we analyzed socioeconomic indicators and outcomes in these patients, which were only previously described with large administrative databases in high-income countries.

Age, sepsis, oliguria, and the number of failing organs were associated with poor survival, while male vs. female gender, community- versus hospital-acquired AKI, and ACKD versus de novo AKI displayed more favorable outcomes. These clinical characteristics and associations are well sedimented in other publications of comprehensive series of AKI (15-22). Interestingly, in the context of the present study, some of these covariates were unequally distributed among patients assisted in the private as opposed to the public hospital sector.

Previous studies in Brazilian ICUs have compared sepsis outcomes in patients admitted to public vs. private hospitals, with conflicting results. One early multicentric study based on a convenience sample of patients with sepsis found that those admitted to public hospitals fared worse than those treated in private hospitals. In contrast, a more extensive and perhaps less biased multicentric study on a large stratified pseudo-random sample of healthcare institutions

showed no difference in mortality among inpatients with sepsis admitted to public or private ICUs (13, 23). In the present investigation, limited to AKI-D patients, crude mortality was higher in private hospitals. However, after adjustment for confounding, especially in the propensity-matched cohort, mortality rates were not significantly different, indicating that at least in the particular environment under study, other demographic and clinical features would appear to be the main drivers of poor outcomes in AKI-D.

Socioeconomic indicators differed according to hospital administration. In the unadjusted analysis, higher socioeconomic indicators were associated with higher mortality, a pattern that was also observed in other population-level analyses (5, 8). However, after adjustments, no significant impact of HDIM, its components (education, income, and longevity), and the Gini coefficient was observed on survival. Higher income was associated with worst survival, but the significance was lost in the multivariate model on the balanced matched cohort. However, in contrast to our findings, in high-income countries, both the burden of comorbidity and severity of AKI at presentation may contribute to the impact of social deprivation on AKI-associated mortality (5, 8, 10).

Despite the profound differences in socioeconomic indicators related to ethnicity and the marked difference in the distribution of these groups in the two hospital systems, we did not find an independent influence of race on survival, contrary to findings in high-income countries (24). More significant economic deprivation and high burden of comorbidities in the nonwhite population is a feature of social discrepancies in Brazil (25), but it did not translate into higher mortality risk in our study.

Similar to several cohort studies of AKI, sepsis at admission was the most prevalent condition associated with AKI-D development in private and public hospitals (6, 16, 17, 20). However, markers of worse outcomes, such as sepsis occurring after admission, CRS type I, and hepatorenal syndrome, predominated in private hospitals, whereas factors associated with better survival odds, such as obstructive uropathy and preeclampsia, were more prevalent in public hospitals. This difference partly explains the lower survival observed in private hospitals.

We did not detect an association of socioeconomic indicators with renal recovery in survivors. It was distinct from a recent epidemiologic study from Taiwan, where higher regional economic status was an independent factor for renal recovery (6). We acknowledge, however, that the analysis of kidney recovery outcomes was affected by the lack of long-term follow-up, as a proportion of AKI survivors discharged on RRT may eventually become dialysis independent (24).

Some limitations of this study are worth mentioning. First, the distribution of private and public hospitals in this cohort does not replicate the actual situation of the Brazilian health care system. Approximately 90% of the inpatients in this cohort were admitted to private hospitals, but only 20–25% of the Brazilian population is covered by private health insurance (25). Second, significant differences in hospital phenotypes were observed, predominately small or medium medical institutions in the private sector and large hospitals in the public sector. Reassuringly, a sensitivity analysis restricted to larger hospitals from both types of governance reproduced the results of the entire cohort. Third, given the different determinants of health and potential unevenness in the quality of care across different parts of our county, these results may not be extrapolated to all regions of the vast Brazilian territory (26). Finally, socioeconomic data was retrieved from census information based on the residence code rather than on individual-level measures of socioeconomic status, which may have led to a degree of misclassification (10). However, this strategy is primarily utilized in studies that assess the socioeconomic status and AKI incidence and outcomes (5,8,10).

Conclusions

AKI-D has short- and long-term adverse consequences. Despite differences in socioeconomic characteristics, the present study found no impact of different hospital governance systems on overall mortality. Poor AKI results were mainly motivated by the patient's baseline characteristics and by the severity of presentation. Future large-scale epidemiological studies should further investigate these relevant assumptions, allowing health systems to manage this severe syndrome promptly and accurately.

Article information

Acknowledgements:

The authors would like to thank Dr. Ricardo Augusto Farias for the mentorship in the development and implementation of the Nefroweb database and the attending nephrologists that contributed with data entry: Adolpho B. F. da Silva (deceased), Alan C. A. e Silva, Alberto Zagury, Amanda B. Tutungi, Ana M. R. dos Santos, André G. e Silva, André G. N. de Albuquerque, André J. de Andrade, Andréia R. H. Gama, Angela Cristina N. V. Sutter, Angélica D. Rito, Anne Louise de O., Bernardo L. da Costa, Bianca G. Bastos, Carla C. A. Miranda, Christiane S. A. Gonzaga, Claudia Gusmão, Cristina C. C. da Rocha, Daniel S. Santos, Danielle A. Bazhuni, Deniset R. da Costa, Désirée L. T. Dutra, Dirce M. Vitorino, Dora Mannarino, Dulce Lessi, Edi A. Coutinho, Eduardo C. W. Bernardes, Elke R. F. de Carvalho, Eloa O. Nunes, Felipe de A. Magalhães, Fernanda S. Baldotto, Fineias E. S. da Silva, Flávia C. D. Martins, Flávia Luts Borges, Francisco Magalhães, Francisco R. Alves, Geraldo S. Vieira, Gisella P. de Mello, Henrique J. S. Cerqueira, Ivan Matioli-Filho, Janafina F. Ferreira, João Luiz F. Costa, Jorge A. V. de Menezes, José A. A. de Montalvão, José Guilherme B. Leite, José Henrique Pires L. Jr, Karla M. S. Alves, Kátia R. R. Barros, Lourdes Fernandes, Luana N. L. Keen, Luciana C. Matulevic, Luciana F. Serpa, Luciano M. Duarte, Luciano Morgado, Luiz A. H. Mariz, Luiz Cláudio A. Gonçalves, Luiz Guilherme B. de Figueiredo, Luiz Marcelo Borsato, Manoel R. A. de Almeida, Marcela G. Pinheiro, Marcio Henrique S. de Lima, Marcia R. Gianotti, Marcos A. A. R. Santos, Marcos R. C. Barnese, Marcos S. de Vasconcelos, Marcus V. N. Pereira, Maria

Angélica G. Bandeira, M. de Fátima S. Bandeira, M. Eugênia G. Rodrigues, Marina R. de Fazio, Mário S. Magalhães, Marisa de Fátima B. C. Moreira, Michel O. Haddad, Miguel Graciano, Mônica N. de Vianna, Murillo S. Tatagiba, Patrícia S. da Silva, Paulo P. L. Fernandes, Paulo R. A. da Silva, Paulo W. Duarê, Pedro H. B. D'almeida, Pedro S. Ribeiro, Rachel de S. Filgueiras, Raquel S. dos Santos, Renata M. Garcia, Ricardo A. S. Rosa, Ricardo A. Faria, Rivaldo C. Costa, Roberta M. de Abeu, Rouben Bogossian, Sandra F. S. Reis, Sandra R. B. da Silva, Scyla M. R. Salgado, Silvio R. S. Santa Fé, Simaria A. Ojeda, Simone S. Collopy, Solange M. S. Baruki, Susana M. Pinho, Tânia D. Sobral, Therezina M. G. Vissers, Valéria R. Soares, Vinícius M. Mariano, and Walter L. Gouvêa-Filho.

Author Contributions:

Drs. Gomes and Suassuna had full access to all of the data in the study. Therefore, they are responsible for the integrity and accuracy of the analysis.

Study concept and design: Gomes, Ruzany, Suassuna.

Records review: Gomes, Yamani, Suassuna.

Analysis and interpretation of data: Gomes, Yamani, Suassuna.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Gomes, Yamani, Ruzany, Suassuna.

Statistical analysis: Gomes, Suassuna.

Conflicts of interest:

Drs. Ruzany and Suassuna are minor partners of KMR2, a spinoff company of Kidney Assistance Ltd that developed the NefroWeb product to manage logistics and billing related to dialysis services in hospitals and clinics in the metropolitan area of Rio de Janeiro. Dr. Suassuna conceived NefroWeb's clinical module solely for epidemiological research purposes, with no financial relationship that could appear to have influenced the submitted work. The two other authors have no affiliation to KMR2 and no conflicts to disclose.

Availability of data and materials:

The data underlying this article cannot be shared publicly as it is derived from a database that supports the routine clinical activities of a private company, Kidney Assistance LLC. However, data will be shared upon reasonable request to the corresponding author.

References

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(10): 607-625.
2. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385(9987): 2616-2643.
3. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1482-1493.
4. Vart P, Gansevoort RT, Joosten MM, Bultmann U, Reijneveld SA. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2015; 48(5): 580-592.
5. Holmes J, Phillips D, Donovan K, et al. Acute kidney injury, age, and socioeconomic deprivation: evaluation of a national data set. *Kidney Int Rep* 2019; 4(6): 824-832.
6. Shiao CC, Chang YH, Yang YF, et al. Association between regional economic status and renal recovery of dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill patients. *Sci Rep* 2020; 10(1): 14573.
7. Holmes J, Rainer T, Geen J, et al. Acute kidney injury in the era of the AKI e-alert. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(12): 2123-2131.
8. Phillips D, Holmes J, Davies R, Geen J, Williams JD, Phillips AO. The influence of socioeconomic status on presentation and outcome of acute kidney injury. *QJM* 2018; 111(12): 849-857.
9. Jain A, McDonald HI, Nitsch D, Tomlinson L, Thomas SL. Risk factors for developing acute kidney injury in older people with diabetes and community-acquired pneumonia: a population-based UK cohort study. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 142.
10. Hounkpatin HO, Fraser SDS, Johnson MJ, Harris S, Uniacke M, Roderick PJ. The association of socioeconomic status with incidence and outcomes of acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2020; 13(2): 245-252.
11. Herrera-Anazco P, Ccorahua-Rios MS, Condori-Huaraka M, Huamanvilca-Yepez Y, Amaya E, Atamari-Anahui N. National trends in age-standardized incidence and mortality rates of acute kidney injury in Peru. *J Bras Nefrol* 2020; 42(3): 330-337.


12. Macedo E, Mehta RL. Regional differences in acute kidney injury incidence and mortality in developing countries: recent trends. *J Bras Nefrol* 2020; 42(3): 268-270.
13. Conde KA, Silva E, Silva CO, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One* 2013; 8(6): e64790.
14. Estenssoro E, Loudet CI, Edul VSK, et al. Health inequities in the diagnosis and outcome of sepsis in Argentina: a prospective cohort study. *Crit Care* 2019; 23(1): 250.
15. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30(9): 2051-2058.
16. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1613-1621.
17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7): 813-818.
18. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 431-439.
19. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(8): 1324-1331.
20. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41(8): 1411-1423.
21. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(6): 1007-1014.
22. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 537-543.
23. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(11): 1180-1189.
24. Cerda J, Liu KD, Cruz DN, et al. Promoting kidney function recovery in patients with AKI requiring RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(10): 1859-1867.
25. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health* 2018; 3(4): e000829.
26. Collaborators GBDB. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392(10149): 760-775.

4.6 Manuscrito 4 - Epidemiologia da lesão renal aguda em pediatria (Artigo publicado)

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

Epidemiologia da lesão renal aguda em pediatria

Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics

AutoresThais Lira Cleto-Yamane¹ Conrado Lysandro Rodrigues
Gomes¹Jose Hermogenes Rocco
Suassuna¹Paulo Koch Nogueira²¹ Universidade do Estado do Rio
de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ,
Brasil.² Universidade Federal de São
Paulo, São Paulo, SP, Brasil.Data de submissão: 13/06/2018.
Data de aprovação: 05/09/2018.**Correspondência para:**
Thais Lira Cleto-Yamane.
E-mail: thaiscleto@yahoo.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127

RESUMO

Foi realizada busca na base de dados MEDLINE utilizando o termo MeSH "Acute Kidney Injury", selecionando o subtópico "Epidemiology", e aplicados os filtros de idade e ano de publicação. Também foram realizadas buscas pelos termos "acute renal failure" e "epidemiology" "acute tubular necrosis" e "epidemiology" nos campos título e resumo com os mesmos filtros. Na segunda busca, foram pesquisadas palavras na base de dados LILACS, com os termos "lesão renal aguda", "insuficiência renal aguda" ou "injúria renal aguda" e o filtro de idade. Todos os resumos foram avaliados pelos autores e os artigos considerados mais relevantes, examinados na íntegra. A mortalidade relacionada à Lesão Renal Aguda (LRA) variou entre 3-63% nos estudos incluídos nesta revisão. A etiologia da LRA tem marcantes diferenças regionais, sendo sepsis a principal causa em países desenvolvidos. Em países em desenvolvimento, as doenças renais primárias e a hipovolemia ainda configuram causas frequentes de LRA.

Palavras-chave: Insuficiência Renal; Lesão Renal Aguda; Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como a redução súbita da função renal que pode causar desde alterações discretas em marcadores bioquímicos até falência renal com necessidade de suporte renal artificial (SRA). Trata-se de complicação grave, com alta morbimortalidade em pacientes criticamente enfermos, e frequentemente de etiologia multifatorial.¹

Até o início da década de 2000, a ausência de padronização para o diagnóstico, com a existência de mais de 30 definições publicadas para LRA,² impossibilitou a determinação de sua magnitude, bem como a

ABSTRACT

We performed a search in the MEDLINE database using the MeSH term: "Acute Kidney Injury", selecting the subtopic "Epidemiology", and applying age and year of publication filters. We also searched for the terms: "acute renal failure" and "epidemiology" "acute tubular necrosis" and "epidemiology" in the title and summary fields with the same filters. In a second search, we searched in the LILACS database, with the terms: "acute renal injury", or "acute renal failure" or "acute kidney injury" and the age filter. All abstracts were evaluated by the authors and the articles considered most relevant, were examined in their entirety. Acute Kidney Injury (AKI) -related mortality ranged from 3-63% in the studies included in this review. AKI etiology has marked regional differences, with sepsis being the main cause in developed countries. In developing countries, primary renal diseases and hypovolemia are still a common cause of AKI.

Keywords: Renal Failure; Acute Kidney Injury; Epidemiology.

comparação entre os diferentes estudos sobre o assunto. Os estudos mais amplamente disponíveis tratam principalmente de LRA com necessidade de SRA, relatando mortalidade entre 11% e 63% em pacientes pediátricos.^{3,4} Crianças que apresentaram LRA têm tempo de internação e de permanência em centro de terapia intensiva pediátrica (CTIP) mais longo e maior necessidade de ventilação mecânica.^{5,6} Além disso, crianças que sobrevivem a um episódio de LRA podem evoluir com doença renal crônica (até 60% das crianças permanecem com proteinúria, hipertensão e algum grau de redução da taxa de filtração glomerular - TFG).⁷⁻⁹



A necessidade de uniformização na definição de LRA resultou na criação da primeira definição padronizada publicada em 2004, denominada RIFLE (do inglês *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*).² Três anos depois, esses critérios foram adaptados para a população pediátrica, dando origem ao RIFLE pediátrico (pRIFLE).¹⁰ Desde então, esse critério sofreu outras duas modificações, sendo a mais recente o sistema de classificação do KDIGO (do inglês *Kidney Disease: Improving Global Outcome*), publicada em 2012.¹¹

O SRA é o tratamento mais efetivo para LRA grave em pacientes criticamente enfermos. Os primeiros relatos do uso de hemodiálise (HD) em humanos datam da década de 1940, quando Kolff et al. descreveram o uso do então denominado “rím artificial” em uma paciente de 29 anos com glomerulonefrite crônica e uremia.¹² Em 1957, o mesmo autor descreveu os avanços nos equipamentos desenvolvidos até então e citou as indicações para o uso do rím artificial, incluindo LRA secundária a choque.¹³ O uso de HD em crianças necessitou de mais tempo para ser implementado, devido a dificuldades que ainda persistem, tais como o pequeno calibre dos vasos em pacientes pediátricos e necessidade de grandes volumes para preenchimento do circuito extracorpóreo.¹⁴ Em 1957, foi publicado o primeiro relato de casos de HD em crianças, descrevendo melhora clínica e maior facilidade no manejo conservador após seu uso em cinco crianças de 2 a 14 anos de idade.¹⁴ No entanto, essa modalidade não se mostrou segura para lactentes e crianças pequenas. Nesse contexto, Segar et al. descreveram a importância do uso da diálise peritoneal em pacientes menores de 1 ano e/ou com menos de 15kg.¹⁵

Desde os primeiros relatos de LRA até os dias atuais houve melhora significativa nas técnicas e na disponibilidade dos procedimentos dialíticos, bem como mudanças dramáticas na epidemiologia, principalmente nas causas da LRA. Inicialmente predominavam as doenças renais primárias, como glomerulonefrite aguda e síndrome hemolítico-urêmica. Após o advento da terapia intensiva, sepse, cirurgias de grande porte (destacando-se as cardíacas) e problemas oncológicos tornaram-se as causas mais frequentes,^{16,17} embora, em países em desenvolvimento, a desidratação ainda constitua causa relevante de LRA.¹⁸⁻²⁰ Além disso, também ocorreram avanços tecnológicos para atendimento a crianças menores. Em 2015, foi descrita a primeira hemodiálise em neonato com LRA usando um novo equipamento desenvolvido especificamente para essa faixa etária.²¹

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão histórica e descrever as principais informações sobre a epidemiologia da LRA em pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Para esta revisão foi realizada inicialmente uma busca na base de dados MEDLINE por meio do portal PUBMED utilizando o termo MeSH (do inglês Medical Subject Headings) “Acute Kidney Injury”, selecionando o subtópico “Epidemiology”. Foram aplicados em seguida os filtros de idade (0 a 18 anos) e ano de publicação (últimos 5 anos). A busca, realizada em abril de 2017, resultou em 306 artigos. Também foram realizadas buscas pelos termos “acute renal failure” e “epidemiology”, “acute tubular necrosis” e “epidemiology” nos campos “título” e “resumo” com os mesmos filtros (idade e ano de publicação), selecionando 8 e nenhum artigo, respectivamente. Todos os resumos foram avaliados pelos autores, e os artigos considerados mais relevantes foram examinados na íntegra. Visando buscar maior número de artigos sobre a epidemiologia da LRA no Brasil e América Latina, foi realizada uma segunda busca na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) no portal da Biblioteca Virtual em Saúde utilizando a busca por palavras com os termos “lesão renal aguda”, “insuficiência renal aguda” ou “injúria renal aguda” e o filtro de idade (0 a 18 anos). Essa segunda busca selecionou 302 artigos, cujos resumos foram examinados pelos autores. Os artigos considerados mais relevantes foram avaliados na íntegra; e os selecionados, incluídos nesta revisão. Além disso, foram realizadas pesquisas diretas para a obtenção de artigos históricos sobre o tema. Artigos citados pelos autores selecionados considerados relevantes também foram incluídos nesta revisão.

CLASSIFICAÇÃO DA LRA

A primeira definição padronizada para LRA foi a classificação de RIFLE publicada em 2004. Trata-se de um acrônimo com as iniciais das 5 fases propostas para a classificação da LRA: risco (“*risk*”), injúria (“*injury*”), falência (“*failure*”), perda da função (“*loss*”) e doença renal em estágio terminal (“*end stage renal disease*”). Essa classificação baseou-se em dois marcadores para a função renal amplamente disponíveis: mudanças na creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular e débito urinário.² Os valores considerados na sua elaboração, no entanto, contemplavam mudanças na TFG e na creatinina sérica em pacientes adultos, impossibilitando sua aplicação na faixa etária pediátrica. Nesse contexto, em 2007, foi publicada uma adaptação dessa classificação para a faixa etária pediátrica. O p-RIFLE utilizou a redução no clearance de creatinina (CICr) estimado para aferição de alteração na função renal.¹⁰

Os avanços nos estudos sobre as consequências da LRA em pacientes criticamente enfermos evidenciaram que mesmo pequenos aumentos na creatinina sérica ocasionaram maior mortalidade, o que levou ao desenvolvimento da classificação AKIN (do inglês, *Acute Kidney Injury Network*) para LRA. Esse novo modelo classificou a LRA em 3 estágios, de acordo com sua gravidade, sendo o estágio 1 definido como aumento de 0,3 mg/dL na creatinina sérica em relação ao valor basal.²²

Em 2012, a classificação do KDIGO foi estabelecida, visando unificar as 3 classificações existentes até então para simplificar e universalizar seu uso, uma vez que pode ser usada para pacientes adultos e pediátricos. Essa definição, a mais atual disponível na literatura, também leva em conta duas características de fácil aferição: creatinina sérica (ou ClCr estimado para pacientes menores que 18 anos) e débito urinário.¹¹ Embora seja a classificação mais atual e adequada para a faixa etária pediátrica, houve ainda a necessidade de adaptação para o período neonatal, fase em que a fisiologia renal tem particularidades. Assim, foi publicada em 2015 a classificação de KDIGO para LRA no período neonatal,²³ na qual considera-se como LRA estágio 2 a redução do débito urinário por um período menor, e o valor absoluto de creatinina sérica maior ou igual a 2,5 mg/dL é considerado estágio 3, uma vez que representa um ClCr menor que 10 mL/min/1,73 m² em neonatos. Outra particularidade é que o valor basal de creatinina é definido como o menor valor prévio, haja vista que a creatinina ao nascimento reflete a creatinina materna e fisiologicamente evolui com queda ao longo dos primeiros dias de vida.²³

O cálculo do ClCr estimado é feito utilizando-se a fórmula de Schwartz, que considera o ClCr o resultado da multiplicação da estatura do paciente em centímetros por uma constante k, dividida pela creatinina sérica em mg/dL.^{24,25} A fórmula original utiliza a creatinina sérica medida pelo método de Jaffe e a constante k variando de acordo com a faixa etária do paciente.²⁴ A versão mais atual da fórmula de Schwartz utiliza um valor único para a constante k = 0,413, independentemente da faixa etária e a creatinina sérica aferida pelo método enzimático.²⁵

Clearance de creatinina estimado (mL/min/1,73 m²) = k X altura (cm)/creatinina sérica (mg/dL)

A Tabela 1 ilustra as classificações para LRA descritas.

EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DA LRA PEDIÁTRICA

Dados epidemiológicos demonstrando o significativo custo financeiro e elevada morbimortalidade associados à LRA²⁶ foram reportados nos estudos sobre o tema em

pacientes pediátricos na literatura nos últimos anos. No entanto, esses estudos ainda se concentram em países desenvolvidos. Os dados sobre as características da LRA em países em desenvolvimento permanecem escassos.

O primeiro amplo estudo epidemiológico envolvendo grande número de pacientes pediátricos foi publicado em 2010, usando o p-RIFLE para o diagnóstico de LRA.⁵ Foi demonstrada incidência de LRA de 11% em pacientes entre 31 dias e 21 anos de vida admitidos em CTIP em um único centro norte-americano. Um estudo multicêntrico posterior no mesmo país descreveu incidência de 3,9 casos/1.000 hospitalizações, tendo havido necessidade de TRS em 8,8% dos casos. Os autores também relataram maior mortalidade no grupo que necessitou de TRS (27,1% versus 14,2%, $p < 0,001$).²⁷ Em avaliação prospectiva de 226 crianças entre 0 e 14 anos submetidas a TRS em centro único na Nova Zelândia, no período de 2001-2006, os autores reportaram mortalidade de 11%.¹⁶

Novos estudos vêm sendo publicados utilizando a classificação do KDIGO como critério para o diagnóstico de LRA. Numa coorte retrospectiva de 8.260 pacientes admitidos em CTI, dos quais 974 tiveram o diagnóstico de LRA de acordo com os critérios do KDIGO, observou-se mortalidade de 25,3% em 28 dias, maior nos pacientes que não se recuperaram no período de observação (40,5% x 11,2%, $p < 0,01$).²⁸ Mais recentemente, em análise prospectiva de 4.984 pacientes entre 3 meses e 25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes, foi encontrada incidência de 26,9% de IRA em qualquer estágio e mortalidade de 11% em pacientes com LRA estágios 2 ou 3 versus 3,4% nos pacientes que não desenvolveram LRA.²⁹ Em outro grande estudo epidemiológico conduzido nos Estados Unidos, publicado em 2014, foram avaliados neonatos prematuros de extremo baixo peso e reportou-se incidência de LRA de 39,8%, de acordo com a classificação do KDIGO modificada para o período neonatal, além de maior mortalidade e tempo de internação ajustados para a gravidade do paciente.³⁰

Os estudos disponíveis sobre a epidemiologia da LRA pediátrica em países em desenvolvimento são, em sua maioria, estudos observacionais conduzidos em centro único. Uma exceção é um estudo envolvendo 388.736 pacientes menores de 18 anos admitidos em 27 hospitais chineses, no qual foi relatada incidência de LRA (definida pelo critério AKIN) de 0,32% e mortalidade de 3,4% em pacientes que desenvolveram LRA em qualquer estágio.¹⁸ Estudos realizados na Nigéria, Índia, Tailândia e Paquistão demonstraram mortalidade de 41,5%, 50,4% e 30%, respectivamente.^{19,20,31,32}

TABELA 1 CLASSIFICAÇÕES DISPONÍVEIS PARA LRA

Classificação	Ano	Estágio	Creatinina	Débito urinário
RIFLE ²	2004	R	Aumento $\geq 1,5$ x ou redução TFG $\geq 25\%$	$< 0,5$ mL/kg/h por 6 h
		I	Aumento ≥ 2 x ou redução TFG $\geq 50\%$	$< 0,5$ mL/kg/h por 12 h
		F	Aumento ≥ 3 x ou creatinina ≥ 4 mg/dL	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h
		L	Falência persistente por > 4 semanas	
		E	Falência persistente por > 3 meses	
p-RIFLE ¹⁰	2007	R	Redução do CICr estimado $\geq 25\%$	$< 0,5$ mL/kg/h por 8 h
		I	Redução do CICr estimado $\geq 50\%$	$< 0,5$ mL/kg/h por 16 h
		F	Redução do CICr estimado $\geq 75\%$ ou CICr estimado < 35 mL/min/1,73m ²	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h
		L	Falência persistente por > 4 semanas	
		E	Falência persistente por > 3 meses	
AKIN ²²	2007	1	Aumento $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento para 150-200% do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h por 6 h
		2	Aumento para 200-300% do valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h por 12 h
		3	Aumento para $\geq 300\%$ do valor basal ou Cr ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de 0,5 mg/dL	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h
KDIGO ¹¹	2012	1	Aumento de 0,3 mg/dL (em 48 h) ou 150-200% (em 7 dias)	$< 0,5$ mL/kg/h por 8 h
		2	Aumento $\geq 200-300\%$	$< 0,5$ mL/kg/h por 16 h
		3	Aumento $\geq 300\%$, Cr ≥ 4 mg/dL ou diálise ou TFG estimada < 35 mL/min/1,73 m ² para < 18 anos	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h
KDIGO neonatal ²³	2015	0	Sem aumento ou aumento $< 0,3$ mg/dL	$\geq 0,5$ mg/kg/h
		1	Aumento $\geq 0,3$ mg/dL em 48 h ou aumento $\geq 1,5-1,9$ x valor de referência em 7 dias	$< 0,5$ mg/dL por 6-12 h
		2	Aumento $\geq 2,0-2,9$ x valor de referência	$< 0,5$ mg/dL por ≥ 12 h
		3	Aumento ≥ 3 x valor de referência ou Cr $\geq 2,5$ mg/dL ou diálise	$< 0,3$ mg/dL por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h

Os dados sobre a epidemiologia mundial da LRA estão descritos na Tabela 2.

EPIDEMIOLOGIA DA LRA PEDIÁTRICA NO BRASIL

Estudos sobre a epidemiologia da LRA em pacientes pediátricos no Brasil são raros. Em um estudo retrospectivo publicado em 2008, observou-se mortalidade global de 53,3% em crianças de 0 a 12 anos com LRA dialítica submetidas a diálise peritoneal, sendo ainda mais elevada (73,9%) no período neonatal.³³ Outro estudo, publicado em 2009, selecionou 110 crianças de 1 mês a 15 anos de idade, usando como critério de inclusão valor de creatinina sérica acima do valor de referência normal para a idade e estatura, tendo observado mortalidade global menor (33,6%), provavelmente devido ao fato de os pacientes menores de 1 mês terem sido excluídos, e também pela inclusão de pacientes que ainda não haviam atingido o estágio mais grave da LRA.³⁴ Estudos que utilizaram o pRIFLE para diagnóstico e classificação do

estágio da LRA em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva pediátrica mostraram que os pacientes que desenvolveram LRA durante a internação apresentaram maior taxa de mortalidade e tempo de internação do que os pacientes que mantiveram função renal normal.^{35,36} Em pesquisa mais recente, limitada à LRA relacionada à sepse, foi evidenciada mortalidade de 33,7%, tendo como principais fatores de risco para mortalidade a duração da internação, uso de ventilação mecânica, hipoproteinemia e necessidade de diálise.³⁷ Em estudo epidemiológico prospectivo, no qual foram utilizados pRIFLE e os critérios do KDIGO para o diagnóstico de LRA, encontrou-se prevalência similar de LRA com o uso de ambos (49,4 e 46,2%, respectivamente).³⁶ A mortalidade observada foi 11,4% em pacientes com LRA diagnosticada pelo pRIFLE e 12,2% em pacientes com diagnóstico de LRA pelos critérios do KDIGO.³⁸

A Tabela 3 resume os dados epidemiológicos disponíveis sobre a LRA pediátrica no Brasil.

TABELA 2 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DA LRA PEDIÁTRICA

País	Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de LRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	% TRS*	Incidência (%)	Mortalidade (%)
Nigéria ⁵⁴	2004	Prospectivo Centro único	Definição não padronizada	Pacientes 0-15 anos admitidos com diagnóstico de IRA	123	53	---	43,9
Tailândia ¹⁹	2006	Retrospectivo Centro único	Definição não padronizada	Pacientes 1 mês-17 anos com diagnóstico de IRA em hospital tailandês	311	17,6	---	41,5 63,6 se TRS
Nova Zelândia ¹⁶	2008	Retrospectivo Centro único	Apenas pacientes que necessitaram de TRS	Pacientes 0-15 anos submetidos a TRS por IRA	226	100	---	11
Estados Unidos ⁵	2010	Retrospectivo Centro	RIFLE	Pacientes 31 dias-21 anos admitidos em CTIP	3.396	1,2	10	30-32 42,5 se TRS
United States ²⁷	2013	Retrospectivo Multicêntrico	Pacientes com diagnóstico de IRA pelo CID**	Pacientes 0-18 anos internados em 4121 hospitais do país em 2009	2.644.263	8,8	0,39	15,3
China ¹⁸	2013	Prospectivo Multicêntrico	AKIN	Pacientes 15 dias-18 anos admitidos em 27 hospitais em 2008	388.736	15,1	0,32	3,4
United States ³⁰	2014	Retrospectivo Centro único	KDIGO	Recém-natos com peso ≤ 1500 g admitidos em UTIN de 2008-2011	455	0,55	39,8	14,4
United States ²⁸	2015	Retrospectivo Centro único	KDIGO	Pacientes 1 mês-21 anos admitidos em CTIP 2003-2012	8260	17,7	11,8	25,3
Estados Unidos ²⁹	2017	Prospectivo Multicêntrico	KDIGO	Pacientes 3 meses-25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes	4984	1,5	26,9	5,5 11 se estágio 2 ou 3
Paquistão ³¹	2017	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 1 mês-15 anos com diagnóstico de IRA admitidos em 1 ano	116	53	---	5,3
Índia ²²	2017	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 2 meses-18 anos admitidos em CTIP em 1 ano	380	19	14	36

TABELA 3 EPIDEMIOLOGIA DA LRA NO BRASIL

Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de LRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	%TRS	Incidência	Mortalidade
2008 ³³	Retrospectivo Centro único	Pacientes submetidos a diálise peritoneal	Pacientes 0-12 anos admitidos em CTIP ou UTIN que necessitaram de DP entre 2002 e 2006	45	100	---	53,3
2009 ³⁴	Prospectivo Centro único	Creatinina acima do valor de referência para idade/estatura	Pacientes 0-15 anos com LRA admitidos em CTIP entre 2002-2004	110	49,1	8	33,6
2013 ³⁵	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 28 dias-15 anos admitidos em CTIP durante 3 meses	126	12	46	36,2
2015 ³⁶	Retrospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 29 dias-18 anos admitidos em CTIP em 1 ano	375	---	54,9	16
2016 ³⁸	Prospectivo Centro único	pRIFLE/KDIGO	0-20 anos admitidos em CTIP em 6 meses	160	---	51,3% (pRIFLE) 42% (KDIGO)	11,4% (pRIFLE) 12,2% (KDIGO)
2017 ³⁷	Retrospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 1 mês-11 anos admitidos em CTIP em 4 anos com diagnóstico de sepse e LRA	77	42,8	---	33,7

ETIOLOGIA

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre LRA relatavam doenças renais primárias como causa frequente.³⁹ Com o advento da terapia intensiva e dos avanços tecnológicos que melhoraram a assistência ao paciente criticamente enfermo, as etiologias da LRA mudaram notavelmente. Atualmente a LRA multifatorial é uma realidade, pois, no ambiente da terapia intensiva, é comum o mesmo paciente permanecer exposto, por exemplo, a sepse, choque e nefrotoxicidade por drogas. Além disso, complexas cirurgias cardíacas e tratamento quimioterápico para neoplasias também evoluíram e se tornaram mais amplamente disponíveis, deixando esses pacientes também expostos ao risco de LRA relacionada a esses cuidados de saúde.

Essas mudanças etiológicas são mais evidentes em países desenvolvidos, onde mais estudos sobre LRA estão disponíveis. Em um deles, envolvendo pacientes admitidos entre 1999 e 2001, em centro terciário nos Estados Unidos, ainda relatava-se isquemia como principal causa de LRA (21%) seguida por nefrotoxicidade (16%) e sepse (11%).⁴⁰ Esses casos ocorreram antes

da difusão dos conceitos publicados pela “Campanha sobrevivendo à sepse” (em inglês, *Surviving sepsis campaign*), quando o início de antibioticoterapia parenteral e expansão volêmica precoces passaram a ser recomendados como terapia indispensável para a redução da mortalidade a ela relacionada.⁴¹ Em países desenvolvidos, dados atuais apontam a sepse e cirurgias cardíacas como agentes etiológicos relacionados à LRA em pacientes criticamente enfermos.^{27,42} Quando estendemos a avaliação a pacientes hospitalizados em setores de menor complexidade, a importância da nefrotoxicidade como fator etiológico se torna mais evidente, pois, embora muito presente no ambiente de terapia intensiva, seu papel no desenvolvimento da LRA fica mais claro se avaliada na ausência de outros fatores de risco. Goldstein et al. descreveram o desenvolvimento de LRA em um terço das admissões em setor de baixa complexidade, em pacientes recebendo aminoglicosídeos por ≥ 3 dias ou pacientes que receberam ≥ 3 drogas nefrotóxicas durante a internação.⁴³ Em neonatos, além da sepse, nefrotoxicidade e cirurgia cardíaca, a asfixia perinatal também tem um papel importante como etiologia da LRA.⁴⁴

Em países em desenvolvimento, as doenças renais primárias ainda são causas importantes de LRA na população pediátrica. Em estudo multicêntrico na China, publicado em 2013, observou-se a glomerulonefrite aguda como principal responsável pela LRA na população estudada, seguida por desidratação severa.¹⁸

A Tabela 4 destaca as principais etiologias de LRA de acordo com o local e o ano em que o estudo foi conduzido.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente, estão sendo desenvolvidas amplas pesquisas na busca de fatores preditores de LRA, cujo objetivo é encontrar fatores que possam prever ou detectar riscos para a ocorrência da LRA, possibilitando que o problema seja evitado ou atenuado. A creatinina, marcador de função renal amplamente utilizado, sofre restrições devido ao aumento tardio no curso da LRA, bem como por sua susceptibilidade a mudanças por fatores não renais, como sexo, idade e massa muscular.⁴⁵ Os novos biomarcadores surgiram como uma grande promessa nesse sentido. Dentre eles, o mais amplamente estudado é a NGAL (do inglês, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), que mostrou boa acurácia para a detecção de LRA horas após insulto em pós-operatório de cirurgias cardíacas, sepse e uso de contraste.⁴⁶⁻⁴⁹

Visando melhorar a probabilidade pré-teste dos biomarcadores disponíveis, em 2010 foi desenvolvido o conceito de “angina renal”, que utiliza características que indicam risco para LRA e sinais clínicos precoces de lesão renal para seu cálculo, criando um escore preditor de ocorrência de LRA que poderia servir como triagem para determinar quais pacientes devem ter seus biomarcadores dosados.^{50,51} Para o cálculo do “Índice de Angina Renal” (IAR), os autores definiram fatores que tornam a criança susceptível à LRA (risco) e sinais clínicos precoces de LRA (lesão). A presença de cada característica confere uma pontuação, e a pontuação obtida em “risco” é multiplicada pela pontuação obtida em “lesão”, sendo seu resultado o “Índice de Angina Renal”. Um resultado maior ou igual a 8 apresentou predição para LRA no 3º dia de admissão com uma área sob a curva de 0.74–0.81.⁵² Na Figura 1 está ilustrado como é feito o cálculo do IAR.

Em estudo prospectivo recente, incorporou-se a NGAL urinária ao IAR e observou-se que o modelo combinado conseguiu prever LRA severa e persistente (KDIGO 2 ou 3) com uma área sob a curva ROC de 0,97.⁵³ Embora promissoras, essas observações ainda necessitam ser replicadas em outros locais.

TABELA 4 ETIOLOGIAS DE IRA DE ACORDO COM O LOCAL E ANO DE ESTUDO

Ano	Local do estudo	Características dos pacientes	Principais etiologias da LRA
2005 ⁴⁰	Estados Unidos	Pacientes 0-21 anos com diagnóstico de LRA.	isquemia, nefrotoxicidade e sepse
2006 ¹⁹	Tailândia	Pacientes 0-17 anos com diagnóstico de LRA	sepse, hipovolemia e GNDA
2007 ¹⁰	Estados Unidos	Pacientes 0-21 anos com LRA.	pneumonia, sepse e choque
2007 ⁴	Estados Unidos	Pacientes 0-25 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua	sepse, transplante de medula óssea e doenças cardíacas
2008 ¹⁶	Nova Zelândia	Pacientes 0-15 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal	cirurgia cardíaca, síndrome hemolítico-urêmica e sepse
2010 ⁴²	Espanha	Pacientes com idade média de 52 meses que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua	doenças cardíacas, sepse e exacerbação de falência renal
2013 ²⁷	Estados Unidos	Pacientes de 0-18 anos admitidos em 4121 hospitais	choque, sepse e doenças hepáticas
2013 ¹⁸	China	Pacientes 0-17 anos admitidos em 27 hospitais	glomerulonefrite aguda, desidratação severa e síndrome nefrótica
2016 ³²	Índia	Pacientes 0-18 anos admitidos em CTIP em 1 hospital	choque, sepse e falência respiratória
2016 ³¹	Paquistão	Pacientes de 0-15 anos admitidos em 1 hospital	glomerulonefrite pós-infecciosa, urolitíase e GN crescêntica

Figura 1. Cálculo do Índice de Angina Renal. Nota: O resultado pode variar de 1 a 40. Valor ≥ 8 determina a presença de angina renal. Fonte: traduzido e adaptado de Basu et al.⁵⁰

Fatores de Risco	Categoria de Risco	Escore de Risco
Admissão em CTI	Médio	1
Transplante (órgão sólido ou MO)	Alto	3
Ventilação ou vasopressores	Muito Alto	5
X		
Mudança na Cr	Sobrecarga de volume %	Escore de injúria
<0	< 0 - 5%	1
1,0-1,49x	5 - 9,99%	2
1,5-1,99x	10 - 14,99%	4
>2x	$\geq 15\%$	8

CONCLUSÃO

A LRA é uma condição grave, de etiologia multifatorial em muitos casos e com mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes submetidos à diálise. Do ponto de vista epidemiológico, ainda há carência significativa de estudos robustos sobre a incidência, a prevalência e os desfechos da LRA na população pediátrica, notavelmente em países em desenvolvimento, como o nosso. Estudos promissores que visam diagnóstico e intervenção precoces podem prevenir sua ocorrência ou atenuar seus efeitos.

REFERÊNCIAS

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253-63.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
3. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009;24:394-400.
4. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:732-8.
5. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:933-9.
6. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009;76:885-92.
7. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:184-9.
8. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;59:523-30.
9. Sinha R, Nandi M, Tullus K, Marks SD, Taraphder A. Ten-year follow-up of children after acute renal failure from a developing country. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:829-33.
10. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
11. John A, Kellum, Norbert Lameire, Peter Aspin, Rashad S. Barsoum, Emmanuel A. Burdmann, Stuart L. Goldstein et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
12. Kolff WJ, Berk HT, Welle M, van der Ley AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. Artificial kidney: dialyser with great area. *Acta Med Scandinav* 1944;117:121-34.
13. Kolff WJ. The artificial kidney; past, present, and future. *Circulation* 1957;15:285-94.
14. Carter FH Jr, Aoyama S, Mercer RD, Kolff WJ. Hemodialysis in children; report of five cases. *J Pediatr* 1957;51:125-36.
15. Segar WE, Gibson RK, Rhamy R. Peritoneal dialysis in infants and small children. *Pediatrics* 1961;27:603-13.

16. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health* 2008;44:642-6.
17. Goldstein SL. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. *Contrib Nephrol* 2011;174:163-72.
18. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol* 2013;13:41.
19. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006;118:e786-91.
20. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol* 2015;83:70-4.
21. Ronco C, Ricci Z, Goldstein SL. (R)evolution in the Management of Acute Kidney Injury in Newborns. *Am J Kidney Dis* 2015;66:206-11.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
23. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:191-6.
24. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
25. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
26. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013;84:457-67.
27. Sutherland SM, Ji J, Sheikh FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1661-9.
28. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:703-10.
29. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;376:11-20.
30. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036-43.
31. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, Hashmi S, Khatri S, Ali I, et al. Etiology, clinical profile and short-term outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology center in Pakistan. *Ren Fail* 2017;39:26-31.
32. Rustagi RS, Arora K, Das RR, Pooni PA, Singh D. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill children - a developing country perspective. *Paediatr Int Child Health* 2017;37:35-41.
33. Tavares MS. Análise de mortalidade em crianças com insuficiência renal aguda submetidas à diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2008;30:180-4.
34. Bresolin N, Silva C, Hallal A, Toporovski J, Fernandes V, Góes J, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2009;24:537-44.
35. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013;28:485-92.
36. Cabral FC, Ramos Garcia PC, Mattiello R, Dresser D, Fiori HH, Korb C, et al. Influence of Acute Kidney Injury Defined by the Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Score on the Clinical Course of PICU Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:e275-82.
37. Riyuzo MC, Silveira LV, Macedo CS, Fioretto JR. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93:28-34.
38. Volpon LC, Sugo EK, Consulin JC, Tavares TL, Aragon DC, Caroloti A. Epidemiology and Outcome of Acute Kidney Injury According to Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria in Critically Ill Children-A Prospective Study. *Pediatric Crit Care Med* 2016;17:e229-38.
39. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:893-900.
40. Hui-Stückle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005;45:96-101.
41. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
42. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Urbano J, Solana MJ, del Castillo J, Ballesteros Y, et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010;36:843-9.
43. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics* 2013;132:e756-67.
44. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:e463-73.
45. Ciccia E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:77-84.
46. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:746-55.
47. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
48. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51:335-51.
49. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-95.
50. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:93.
51. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:943-9.
52. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int* 2014;85:659-67.
53. Menon S, Goldstein SL, Mottes T, Fei L, Kaddourah A, Terrell T, et al. Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:586-94.
54. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int* 2004;66:1541-8.

CONCLUSÕES

A IRA é uma síndrome complexa que compreende uma multiplicidade de cenários clínicos, etiologias subjacentes, comorbidades, exposição a drogas e espectros amplos de gravidade (19). Afeta cerca de 20-200 por milhão de pessoas/ano na comunidade, 7-18% dos pacientes hospitalizados e em cerca de 50% dos pacientes admitidos no CTI (121). O curso da IRA varia com o contexto clínico, e sua gravidade e a duração impactam em desfechos como dependência de diálise, recuperação funcional e sobrevida (17, 19, 36, 37, 75).

Nos países de alta renda, o progresso das últimas décadas no conhecimento epidemiológico da IRA grave se traduziu em melhora na prevenção, diagnóstico e tratamento. No entanto, em países de renda baixa ou média, incluindo o Brasil, a epidemiologia da IRA é menos descrita. Em muitos desses países, a pouca disponibilidade de infraestrutura e de recursos são associados ao reconhecimento tardio e tratamento inadequado (81, 122). Em pacientes com doença crítica, ainda que as características e incidência de IRA sejam similares, os desfechos principais são piores nos países em desenvolvimento comparados aos desenvolvidos (48, 82).

No sentido de chamar a atenção para o problema e implementar uma melhoria nos sistemas de reconhecimento da IRA, a sociedade Internacional de Nefrologia implementou o projeto mundial chamado *Oby25*, cujo objetivo é evitar todas as mortes potencialmente preveníveis por IRA até 2025 (36, 81).

Infelizmente, existem poucas informações a respeito das características e incidência de IRA no Brasil e na América Latina como um todo. Tem sido postulado que nesses países, assim como em outros países emergentes ou de baixa renda, a apresentação é bimodal: em áreas urbanas e de maior renda, apresenta-se com um perfil similar aos países desenvolvidos, com indivíduos idosos, sendo uma condição adquirida no hospital e no contexto de doença crítica. Esse aspecto convive com o perfil de áreas carentes e rurais, com um perfil fortemente influenciado por fatores ambientais, condição socioeconômica e cultural, maior prevalência de doenças infecciosas como malária, leptospirose, diarreia infecciosa, febre amarela, dentre outras (79, 80, 122, 123).

Nesse aspecto, nosso trabalho fornece importante contribuição epidemiológica ao descrever uma grande base de dados em uma região metropolitana de um país emergente, com suas complexidades e contradições, descrevendo características e desfechos em uma gama

ampla de instituições públicas e privadas, oferecendo um retrato inédito da IRA grave, dialítica, em um país em desenvolvimento.

Deprendemos que a IRA é um problema de saúde significativo na nossa população, usualmente como parte da síndrome de falência múltipla de órgãos, sendo a sepse o principal desencadeador, com uma grande proporção de pacientes gravemente doentes. Nossos dados confirmam uma mortalidade maior nos extremos da vida, com sobrevida melhor nos adolescentes e adultos jovens. Apesar disto, uma parcela dos idosos ou muito jovens tem chances de sobreviver, portanto a decisão de negar o suporte renal artificial baseado na idade isoladamente pode ser questionável.

Os resultados mostram um perfil de paciente eminentemente urbano, idoso, com múltiplas comorbidades, admitido principalmente em CTI, cursando com falência orgânica múltipla e com altas taxas de mortalidade. Esse perfil predominou significativamente no hospital privado, que mostrou as maiores taxas de mortalidade. O perfil dos pacientes nos hospitais públicos foi diferente, apresentando menor faixa etária, menos comorbidades, menor gravidade clínica, com prevalência mais elevada de condições urológicas, complicações da gestação e trauma como precipitante. Não houve diferença entre mortalidade após ajuste para variáveis que traduzem maior gravidade clínica entre os dois tipos de hospital.

De forma geral os estudos epidemiológicos em IRA dialítica agrupam as doenças associadas e possíveis etiologias da IRA em categorias amplas, o que implica muitas vezes em imprecisão quanto à natureza heterogênea dos diagnósticos subjacentes. Essa visão simplista tem dado lugar a descrições sindrômicas mais amplas, como nas definições de síndrome cardiorrenal, o que pode enriquecer, ao menos em parte, a compreensão do problema (17, 116). A abordagem agregadora também dificulta a identificação de doenças de notificação compulsória, doenças crônicas e de traumas e acidentes, potencialmente ocultando dados de interesse epidemiológico amplo. Além disso, como a idade parece ser importante no desfecho da IRA, é preciso indagar se existem diferenças etiológicas observadas entre as várias faixas etárias capazes de impactar na mortalidade da IRA.

Ao descrever de forma detalhada as condições clínicas e/ou cirúrgicas se associaram, direta ou indiretamente, com o desenvolvimento da IRA, contribuímos para ampliar a percepção do contexto clínico da síndrome, principalmente ao estratificar por faixas etárias, o que forneceu uma visão mais detalhada de várias e diversas associações nosológicas com a IRA ao longo da vida. Observamos que o contexto dominante é o de IRA associada a doenças infecciosas, sendo a pneumonia comunitária o diagnóstico clínico mais prevalente ao longo da vida humana, particularmente nos jovens e idosos. Para além das condições infecciosas, a transição das faixas

etárias direciona os diagnósticos desde condições como trauma e acidentes, complicações gestacionais, glomerulopatias e neoplasia hematológica nos jovens, passando por uma transição que abarca neoplasias ginecológicas e trauma na meia idade, caminhando para causas eminentemente vasculares e cardíacas no idoso, assim como maior prevalência de malignidade e complicações cirúrgicas.

A descrição detalhada das características socioeconômicas dos pacientes com IRA grave representou uma análise inédita no Brasil, e as evidências mostraram que não há um impacto direto das condições socioeconômicas na mortalidade. Os desfechos adversos estão mais ligados às características demográficas, clínicas e de gravidade. No entanto, dos dados confirmam a profunda desigualdade socioeconômica entre as populações admitidas nos dois tipos de hospital e também as diferenças socioeconômicas entre as etnias. Ao mesmo tempo que os parâmetros de renda e bem-estar são significativamente maiores nos pacientes de etnia branca internados em hospitais privados, o índice de desigualdade de Gini também é maior nesta população, traduzindo as contradições já conhecidas de nossa realidade (76). Uma maior privação socioeconômica e maior carga de comorbidades são uma característica importante das populações não-brancas no Brasil (77), porém não se traduziram em piores desfechos no presente estudo, ao contrário de evidências em países de renda mais alta (124). Nestes países, as evidências apontam para maior incidência e piores desfechos da IRA em populações com privação socioeconômica; no entanto, esses achados são baseados em bases de dados populacionais que não dispõem do grau de detalhamento clínico que dispomos, o que representa uma limitação na interpretação dos resultados, haja vista a impossibilidade de ajuste para variáveis importantes que impactam na mortalidade (84-86).

Nosso estudo tem diversas limitações. Primeiro, como em qualquer trabalho epidemiológico observacional, vieses residuais de confundimentos não podem ser destacados, apesar de todas as ferramentas de análise realizadas. Segundo, ao trabalharmos com grande base de dados primariamente administrativa, problemas como dados ausentes e imprecisões na entrada de dados categóricos são esperados. Procuramos mitigar essas dificuldades através da revisão individual de todos os relatórios médicos emitidos por paciente, extraindo dessa forma informações que muitas vezes não foram capturadas pelo médico que registrou o paciente e contribuindo para a categorização correta dos diagnósticos. Terceiro, nosso foco foi nos casos no espectro mais grave da IRA, quando é necessário SRA, portanto apresentando taxas de mortalidade maiores. Os resultados podem não ser diretamente relacionados aos perfis de pacientes em estratos menos graves da IRA. Quarto, por se tratar de dados extraídos da vida real do cuidado nefrológico, não havia uma uniformidade nos critérios para indicação do início

do SRA, que estava à critério do médico assistente no momento da avaliação. Quinto, para encorajar o registro fidedigno e minimizar a carga de trabalho dos médicos atendentes, a base de dados foi composta de forma a capturar dados eminentemente categóricos, através de caixas de seleção e menus *dropdown*, em detrimento da coleta de dados laboratoriais, sinais vitais e demais dados numéricos. A falta de dados numéricos pode resultar em perda de informações valiosas e capacidade preditiva, no entanto o volume e profundidade dos dados coletados e o tamanho amostral contrabalancearam essas limitações.

Embora a análise não tenha identificado o tamanho e tipo do hospital como influenciando significativamente a sobrevida, as instituições diferiam em pessoal, disponibilidade de recursos e tecnologia e, provavelmente, na qualidade geral do atendimento, todos os quais, em última análise, podem ter um impacto não medido na sobrevida. Esses fatores podem se apresentar como uma sexta limitação deste estudo. O processo meticuloso de revisão de relatórios individuais, incluindo a variável hospital individual como efeitos aleatórios nos modelos multivariados, e análise de sensibilidade que considerou o tamanho do hospital foram empregados para minimizar algumas dessas limitações.

Não foi nossa intenção produzir uma análise em nível populacional sobre a incidência e prevalência de IRA com necessidade de diálise. As instituições envolvidas não representam toda a abrangência dos estabelecimentos médicos do Rio de Janeiro, como pode ser constatado pela maior prevalência de hospitais privados na coorte; a distribuição de hospitais privados e públicos nesta coorte não replica a situação real do sistema de saúde brasileiro. Hospitais privados compreenderam mais de 80% de nossa coorte, cobrindo mais de 90% dos pacientes do estudo, embora apenas 20% –25% dos população tem acesso a seguro saúde privado (77). Da mesma forma, os resultados não refletem inteiramente a diversidade complexa da distribuição de agravos em saúde em todo o Brasil, considerando que a região metropolitana do Rio de Janeiro é geralmente mais urbanizada e possui uma melhor infraestrutura de saúde em comparação com algumas outras regiões do país (125). Finalmente, a ausência de acompanhamento de longo prazo dos sobreviventes representa uma limitação adicional da coorte

Por outro lado, a força do estudo é a constituição de um grande banco derivado prospectivamente da prática clínica do mundo real de pacientes com IRA com necessidade de diálise, ao invés de estudos derivados de centros de excelência ou de ensaios com critérios de seleção estritos. Este tipo de desenho permite a coleta de dados com considerável detalhamento clínico e pode fornecer informações valiosas sobre a gama e distribuição de pacientes com uma determinada condição clínica. Resultados mais generalizáveis e aplicáveis ao atendimento

clínico também podem ser produzidos, revelando novas oportunidades de prevenção e, ao mesmo tempo, auxiliando na seleção de alvos potenciais para uma melhor alocação de recursos. Por fim, abordamos a lacuna de conhecimento sobre a epidemiologia mundial da IRA do ponto de vista de um país de renda média.

Em conclusão, os dados contribuem para expandir o conhecimento epidemiológico da IRA em países emergentes, descrevendo uma síndrome mais complexa do que usualmente descrito, mostrando importantes diferenças entre populações dentro de um mesmo país, além de espectro etiológico amplo.

REFERÊNCIAS

1. Smith HW. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford University Press; 1951.
2. Osler W. *The principles and practice of medicine*. 7th ed. New York and London: D Appleton & Company; 1909.
3. Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, Miles JA. Crush Injury with Renal Failure. *Br Med J*. 1941;1(4185):432-4.
4. Bywaters EG, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J*. 1941;1(4185):427-32.
5. Swann RC, Merrill JP. The clinical course of acute renal failure. *Medicine (Baltimore)*. 1953;32(2):215-92.
6. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(6):468-75.
7. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2178-87.
8. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-14.
9. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2051-8.
10. 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.
11. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):158-65.
12. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-605.
13. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter suppl*. 2012;2:1-138.

15. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-48.
16. Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(6):513-9.
17. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-64.
18. Waikar SS. Precision nosology versus precision nephrology: defining acute kidney injury, again. *Kidney Int.* 2019;95(4):741-3.
19. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):607-25.
20. Darmon M, Ostermann M, Cerda J, Dimopoulos MA, Forni L, Hoste E, et al. Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):829-40.
21. Selby NM. A Comment on the Diagnosis and Definition of Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2019;141(3):203-6.
22. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369(5):448-57.
23. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275(19):1489-94.
24. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(3):811-8.
25. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):915-21.
26. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1022-30.
27. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-21.
28. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8.
29. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committe ADM. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1569-74.

30. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):275-83.
31. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):12-20.
32. Hoste EA, De Corte W. Epidemiology of AKI in the ICU. *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 2:314-7.
33. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):431-9.
34. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2513-9.
35. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H, Jr., Ismael M, Machado JE, et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):537-43.
36. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015; 385(9987):2616-43.
37. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93.
38. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913-7.
39. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.
40. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1837-43; quiz 52.
41. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1203-10.
42. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1142-8.

43. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):420-8.
44. Libório AB, Leite TT, Neves FM, Teles F, Bezerra CT. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):21-8.
45. Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, et al. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol.* 2015;41(1):81-8.
46. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1510-8.
47. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
48. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1324-31.
49. Chew ST, Ng RR, Liu W, Chow KY, Ti LK. Acute kidney injury increases the risk of end-stage renal disease after cardiac surgery in an Asian population: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):60.
50. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(4):193-207.
51. Kellum JA, Ronco C, Bellomo R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(7):493-502.
52. Siew ED, Basu RK, Wunsch H, Shaw AD, Goldstein SL, Ronco C, et al. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15(th) ADQI Consensus Conference. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:12.
53. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(4):194-204.
54. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1135-42.
55. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1143-50.
56. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Critical care (London, England).* 2007;11(3):R68.

57. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney international*. 2007;72(2):208-12.
58. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):703-11.
59. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1029-36.
60. Siddiqui NF, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Li L, Luo J, et al. Secular trends in acute dialysis after elective major surgery--1995 to 2009. *CMAJ*. 2012;184(11):1237-45.
61. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):37-42.
62. Sakhuja A, Kumar G, Gupta S, Mittal T, Taneja A, Nanchal RS. Acute Kidney Injury Requiring Dialysis in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):951-7.
63. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Int Rim*. 2015; 88(5):1161-9.
64. Nadkarni GN, Simoes PK, Patel A, Patel S, Yacoub R, Konstantinidis I, et al. National trends of acute kidney injury requiring dialysis in decompensated cirrhosis hospitalizations in the United States. *Hepatol Int*. 2016;10(3):525-31.
65. Hsu RK, McCulloch CE, Heung M, Saran R, Shahinian VB, Pavkov ME, et al. Exploring Potential Reasons for the Temporal Trend in Dialysis-Requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):14-20.
66. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. The epidemiology of hospitalised acute kidney injury not requiring dialysis in England from 1998 to 2013: retrospective analysis of hospital episode statistics. *Int J Clin Pract*. 2016;70(4):330-9.
67. Carlson N, Hommel K, Olesen JB, Soja AM, Vilsboll T, Kamper AL, et al. Dialysis- Requiring Acute Kidney Injury in Denmark 2000-2012: Time Trends of Incidence and Prevalence of Risk Factors-A Nationwide Study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148809.
68. Fabbian F, Savrie C, De Giorgi A, Cappadona R, Di Simone E, Boari B, et al. Acute Kidney Injury and In-Hospital Mortality: A Retrospective Analysis of a Nationwide Administrative Database of Elderly Subjects in Italy. *J Clin Med*. 2019;8(9).
69. Chanchlani R, Nash DM, McArthur E, Zappitelli M, Archer V, Kuwornu JP, et al. Secular Trends in Incidence, Modality and Mortality with Dialysis Receiving AKI in Children in Ontario: A Population-Based Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1288-96.

70. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, et al. Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016. *Crit. care.* 2019;23(1):172.
71. Herrera-Anazco P, Ccorahua-Rios MS, Condori-Huaraka M, Huamanvilca-Yopez Y, Amaya E, Atamari-Anahui N. National trends in age-standardized incidence and mortality rates of acute kidney injury in Peru. *J Bras Nefrol.* 2020;42(3):330-7.
72. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005;118(8):827-32.
73. STARRT-AKI Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, the Irish Critical Care Trials Group. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;383(3):240-51.
74. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):557-60.
75. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019;95(1):160-72.
76. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10149):760-75.
77. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health.* 2018;3(4):e000829.
78. Macedo E, Mehta RL. Regional differences in Acute Kidney Injury incidence and mortality in developing countries: recent trends. *J Bras Nefrol.* 2020;42(3):268-70.
79. Lombardi R, Rosa-Diez G, Ferreiro A, Greloni G, Yu L, Younes-Ibrahim M, et al. Acute kidney injury in Latin America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(7):1369-76.
80. Lombardi R, Ferreiro A, Claire-Del Granado R, Burdmann EA, Rosa-Diez G, Yu L, et al. EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224655.
81. Mehta RL, Burdmann EA, Cerda J, Feehally J, Finkelstein F, Garcia-Garcia G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2016;387(10032):2017-25.
82. Melo FAF, Macedo E, Fonseca Bezerra AC, Melo WAL, Mehta RL, Burdmann EA, et al. A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226325.

83. Vart P, Gansevoort RT, Joosten MM, Bultmann U, Reijneveld SA. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2015;48(5):580-92.
84. Hounkpatin HO, Fraser SDS, Johnson MJ, Harris S, Uniacke M, Roderick PJ. The association of socioeconomic status with incidence and outcomes of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2020;13(2):245-52.
85. Bjornstad EC, Marshall SW, Mottl AK, Gibson K, Golightly YM, Charles A, et al. Racial and health insurance disparities in pediatric acute kidney injury in the USA. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(6):1085-96.
86. Holmes J, Phillips D, Donovan K, Geen J, Williams JD, Phillips AO, et al. Acute Kidney Injury, Age, and Socioeconomic Deprivation: Evaluation of a National Data Set. *Kidney Int Rep.* 2019;4(6):824-32.
87. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2013;8(6):e64790.
88. Machado JP, Martins M, Leite Ida C. Public-private settlement and hospital mortality per sources of payment. *Rev Saúde Pública.* 2016;50.
89. Estenssoro E, Loudet CI, Edul VSK, Osatnik J, Rios FG, Vasquez DN, et al. Health inequities in the diagnosis and outcome of sepsis in Argentina: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2019;23(1):250.
90. Franca EB, Passos VMA, Malta DC, Duncan BB, Ribeiro ALP, Guimaraes MDC, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metr.* 2017;15(1):39.
91. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V, Romao Junior JE, Zatz R, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2234-43.
92. Liborio AB, Rocha NA, Oliveira MJ, Franco LF, Aguiar GB, Pimentel RS, et al. Acute kidney injury in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5):451-4.
93. Silva Junior GB, Liborio AB, Mota RM, Abreu KL, Silva AE, Araujo SM, et al. Acute kidney injury in AIDS: frequency, RIFLE classification and outcome. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(11):1102-8.
94. Silva GB, Jr., Monteiro FA, Mota RM, Paiva JG, Correia JW, Bezerra Filho JG, et al. Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(2):131-7.
95. Lima RS, Marques CN, Silva Junior GB, Barbosa AS, Barbosa ES, Mota RM, et al. Comparison between early and delayed acute kidney injury secondary to infectious disease in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):731-9.

96. Daher EF, Marques CN, Lima RS, Silva Junior GB, Barbosa AS, Barbosa ES, et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(9-10):128-33.
97. Gamborgi GP, Metcalf EB, Barros EJ. Acute renal failure provoked by toxin from caterpillars of the species *Lonomia obliqua*. *Toxicon*. 2006;47(1):68-74.
98. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibanez TL, da Silva PV, et al. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):249-53.
99. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves Junior L, Scorzoni Filho A, Araujo WF, et al. Risk factors for acute renal failure after heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(4):441-6.
100. Machado MN, Miranda RC, Takakura IT, Palmegiani E, Santos CA, Oliveira MA, et al. Acute kidney injury after on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):247-52.
101. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int*. 2007;72(5):624-31.
102. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124(11):1250-9.
103. d'Avila DO, Cendoroglo Neto M, dos Santos OF, Schor N, Poli de Figueiredo CE. Acute renal failure needing dialysis in the intensive care unit and prognostic scores. *Ren Fail*. 2004;26(1):59-68.
104. Costa e Silva VT, de Castro I, Liano F, Muriel A, Rodriguez-Palomares JR, Yu L. Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. *Kidney Int*. 2009;75(9):982-6.
105. Ponce D, Zorzenon Cde P, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):321-6.
106. Soares M, Lobo SM, Torelly AP, Mello PV, Silva U, Teles JM, et al. Outcomes of cancer patients admitted to Brazilian intensive care units with severe acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):236-44.
107. Daher EF, Soares DS, Galdino GS, Macedo ES, Gomes P, Pires Neto RDJ, et al. Leptospirosis in the elderly: the role of age as a predictor of poor outcomes in hospitalized patients. *Pathog Glob Health*. 2019;113(3):117-23.
108. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Short- and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):21-9.




109. Dos Santos RP, Carvalho A, Peres LAB. Incidence and risk factors of acute kidney injury in critically ill patients from a single centre in Brazil: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):18141.
110. Ferreira DP, Amorim FF, Matsuura AJ, de Sousa JL, Santana AR, de Souza JA, et al. Pregnancy-related acute kidney injury: mortality and survival of patients treated at a maternal intensive care unit. *J Nephrol.* 2020;33(6):1361-7.
111. Ponce D, Zamoner W, Batistoco MM, Balbi A. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in Brazilian patients: a retrospective study from a teaching hospital. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(10):1915-22.
112. Katayama HT, Gomes BC, Lobo SMA, Chaves RCF, Correa TD, Assuncao MSC, et al. The effects of acute kidney injury in a multicenter cohort of high-risk surgical patients. *Ren Fail.* 2021;43(1):1338-48.
113. Inda-Filho AJ, Ribeiro HS, Vieira EA, Ferreira AP. Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort. *J Bras Nefrol.* 2021.
114. Agrawal S, Duseja A, Gupta T, Dhiman RK, Chawla Y. Simple organ failure count versus CANONIC grading system for predicting mortality in acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(3):575-81.
115. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
116. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
117. Gasparini A. *comorbidity*: An R package for computing comorbidity scores. *J Open Source Software.* 2018;3(23):648.
118. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Statistical Software.* 2015;67(1):1-48.
119. Larsson J. eulerr: Area-Proportional Euler and Venn Diagrams with Ellipses. 2020; R package version 6.1.0 [acesso em 2020 mar 23]. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=eulerr>.
120. Conway JR LA, Gehlenborg N. UpSetR: An R Package for the Visualization of Intersecting Sets and their Properties. 2014 [acesso em 2020 mar 23]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx364>.
121. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57.
122. Kashani K, Macedo E, Burdmann EA, Hooi LS, Khullar D, Bagga A, et al. Acute Kidney Injury Risk Assessment: Differences and Similarities Between Resource-Limited and Resource-Rich Countries. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):519-29.

123. Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, CC RB, Diniz EJ, Lima RS, et al. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol.* 2012;78(6):449-55.
124. Grams ME, Matsushita K, Sang Y, Estrella MM, Foster MC, Tin A, et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1834-41.
125. G. B. D. Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10149):760-75.

ANEXO A – Lista de Hospitais e Instituições de Saúde

AMIU	HOSPITAL DA BARRA	INSTITUTO EST. DE CARDIO ALOYSIO DE CA
AMPA	HOSPITAL DA IRMA DE SÃO JOÃO BATISTA	STRO
RO FEMININO	DE MACAÉ	INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
A.C.DE STªC.- H.C.N.SRª CONCEIÇÃO	HOSPITAL DA LAGOA	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIO LARANJE
ASS DE CARIDADE HOSP DE IGUAÇU	HOSPITAL DA MULHER HELENEIDA STUDA	IRAS
BAMBINA I	RT	INTENSIBARRA
BAMBINA II	HOSPITAL DA OBRA PORTUGUESA	IPANEMA PLUS
BENEFICÊNCIA PORTUGUESA	HOSPITAL DA PM DE NITERÓI	IUN
C.S.S SEBASTIÃO-NIT/SICOR	HOSPITAL DA PM DO EST. DO RJ.	JOARI
CAMOD	HOSP DE CLÍNICAS 25 DE DEZEMBRO	LLAK - MEDICINA NEONATAL - BANGÚ
CAMP D'OR	HOSPITAL DE CLÍNICAS BANGÚ I	LLAK - MEDICINA NEONATAL - CAMPO GRA
CARDIOBARRA	HOSPITAL DE CLÍNICAS BANGU II	NDE
CARDIOTRAUMA	H DE CL DE NOVA IGUAÇÚ -JUSCELINO	LLAK - MEDICINA NEONATAL - CAXIAS
CARDOSO FONTES	HOSPITAL DE CLÍNICAS DR ALOAN	MAYER
CASA DE PORTUGAL	HOSPITAL DE CLÍNICAS REALENGO	MEDICAL ASSIM
CASA DE SAÚDE ALCÂNTARA	HOSPITAL DE CLÍNICAS SÃO VICENTE	NEW BABY
CASA DE SAÚDE BONSUCESSO	HOSPITAL DE IRAJÁ	NITERÓI D'OR
C de S E MATERNIDADE R DE JANEIRO	HOSPITAL DO EXERCITO - DEODORO	NORTECOR
CASA DE SAÚDE GRANDE RIO	HOSPITAL ESPANHOL	ORDEM 3ª (CENTRO)
C de S NOSSA SENHORA AUXILIADORA	HOSPITAL ESTADUAL CARLOS CHAGAS	PERINATAL
C de S NOSSA SENHORA DE FÁTIMA	HOSPIT EST GERAL DUQUE DE CAXIAS	PERINATAL BARRA
C de S NOSSA SENHORA DO CARMO	HOSPITAL ESTADUAL GETÚLIO VARGAS	PLACI - BOTAFOGO
CASA DE SAÚDE PINHEIRO MACHADO	HOSPITAL ESTADUAL PEDRO II	POLICLÍNICA BOTAFOGO
CASA DE SAÚDE SANTA BRANCA	HOSPITAL ESTADUAL ROCHA FARIA	POLICOR
CASA DE SAÚDE SANTA LÚCIA	HOSPITAL EUFRASIA TEIXEIRA LEITE	PREVCOR
CASA DE SAÚDE SANTA MARIA	HOSPITAL EVANDRO CHAGAS	PRÓ CARDÍACO
C de S SANTA MARIA - BARRA MANSA	HOSPITAL GAMA FILHO	PRÓ SAÚDE - BANGU
CASA DE SAÚDE SANTA MARTA	HOSPITAL GERAL DE NOVA IGUAÇÚ	PRO SAUDE - SANTA CRUZ
CASA DE SAÚDE SÃO BENTO	HOSPITAL GERAL SANTA MÓNICA	PROCOR
CASA DE SAÚDE SÃO JOSÉ - CAXIAS	HOSPITAL ICARAÍ	PROCORDIS
CASA DE SAÚDE SÃO JOSÉ - HUMAITÁ	HOSPITAL ISRAELITA ALBERT SABIN	PRONIL
C de S SÃO JOSÉ - SÃO GONÇALO	HOSPITAL ITALIANO	PRONTO BABY
C de S SÃO JOSÉ - VOLTA REDONDA	HOSPITAL IV CENTENÁRIO	PROCOR LAGOA
CASA DE SAÚDE SÃO SEBASTIÃO	HOSPITAL MÁRIO KROEFF	PRONTOCOR TIJUCA
CEMERU	HOSPITAL MÁRIO LEONI	SAMCI
CT- ORTOPÉDICO SÃO LUCAS NITEROI	H MATERN MENINO JESUS DE PRAGA	SAMER
CENTROCARDIO	HOSPITAL MEMORIAL	SANCORDIS
CEPERJ	HOSPITAL MEMORIAL SANTA CRUZ	SÃO BERNARDO
CLIMES	HOSPITAL MUNICIPAL DA LAGOA	SÃO CAMILO
CLÍNICA CIRÚRGICA SANTA BÁRBARA	HOSPITAL MUNICIPAL MIGUEL COUTO	SÃO VITOR
CLÍNICA DA PRIMEIRA IDADE	HOSPITAL NORTE D'OR	SERV BABY
CLÍNICA DR ABDALLA	HOSPITAL NOSSA SENHORA DA PENHA	TIJUTRAUMA
CLÍNICA DR BADIM	H PANAMERICANO - SANTA TEREZINHA	VITACOR
CLÍNICA DR BALBINO	HOSPITAL PASTEUR	URGIL CTº PEDIÁTRICO DA LAGOA
CLÍNICA ENIO SERRA	HOSPITAL POLICLÍNICA RESENDE	URMED
CLÍNICA MATERNO-INFANTIL DOMINGOS L	HOSPITAL PROMARE	
OUENÇO	HOSPITAL PROVITA	
CLÍNICA SAO CARLOS	HOSPITAL RIO LARANJEIRAS	
CLÍNICA SÃO GONÇALO	HOSPITAL RIO MAR	
CLÍNICA SÃO LUCAS - MACAÉ	HOSPITAL SAMARITANO	
CLÍNICA SÃO MARCOS	HOSPITAL SANTA CRUZ	
CLÍNICA SOROCABA	HOSPITAL SANTA MARIA MADALENA	
CLÍNICA TRÊS RIOS	H S JOÃO BATISTA - VOLTA REDONDA	
COPA D'OR	HOSPITAL SÃO LOURENÇO	
COTEFIL	HOSPITAL SÃO LUCAS	
DANIEL LIPP	HOSPITAL SEMEG	
EMCOR	HOSPITAL SEMIU	
FUNDAÇÃO BELA LOPES DE OLIVEIRA	HOSPITAL TEREZINHA DE JESUS	
GERIATRIC'S	H UNIVERSITÁRIO GAFREE GUINLE	
H S COR	HOSPITAL VITAL	
HCN - H DE CLÍNICAS DE NITERÓI	INCA	
HOMECARE	INFANT	
HOSPITAL ADVENTISTA SILVESTRE	INST.DE POERICULTURA E PED MARTAGÃO	
HOSPITAL ALAMEDA	GESTEIRA	
HOSPITAL ALBERT SABIN NITERÓI	INSTITUTO DE INFECTOLOGIA SÃO SEBASTI	
HOSPITAL CARDOSO RODRIGUES	ÃO	
HOSPITAL CENTRAL DOS BOMBEIROS		

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

		HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UERJ											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP													
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA													
Título da Pesquisa: Epidemiologia da Injúria Renal Aguda Dialítica no Rio de Janeiro													
Pesquisador: conrado lysandro rodrigues gomes													
Área Temática:													
Versão: 1													
CAAE: 59602516.0.0000.5259													
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas													
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio													
DADOS DO PARECER													
Número do Parecer: 1.734.281													
Apresentação do Projeto:													
<p>A injúria renal aguda é uma condição grave e potencialmente prevenível, de forma que o conhecimento detalhado de sua epidemiologia pode potencialmente ajudar a traçar ações em saúde para redução de danos. Acreditamos que nossa análise poderá contribuir para esse objetivo. Mais ainda, a comparação entre as características entre hospitais públicos e privados pode mostrar discrepâncias no acesso à saúde e seu impacto epidemiológico, fornecendo conhecimento para melhoria das condições de acesso e serviços em saúde.</p>													
Objetivo da Pesquisa:													
Objetivo Primário:													
<p>Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e de desfecho da IRA dialítica no Estado do Rio de Janeiro, utilizando-se uma grande base de dados com mais de 15.000 pacientes com IRA, em uma gama variada de instituições públicas e privadas, fornecendo um retrato inédito dessa condição clínica.</p>													
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo</td> <td>CEP: 20.551-030</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Vila Isabel</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: RJ</td> <td>Município: RIO DE JANEIRO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (21)2868-8253</td> <td>Fax: (21)2264-0853</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cep-hupe@uerj.br</td> </tr> </table>				Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo	CEP: 20.551-030	Bairro: Vila Isabel		UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	Telefone: (21)2868-8253	Fax: (21)2264-0853		E-mail: cep-hupe@uerj.br
Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo	CEP: 20.551-030												
Bairro: Vila Isabel													
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO												
Telefone: (21)2868-8253	Fax: (21)2264-0853												
	E-mail: cep-hupe@uerj.br												
Página 01 de 04													



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/ UERJ



Continuação do Parecer: 1.734.281

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os participantes da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores devem se comprometer a minimizar os riscos ou desconfortos que possam vir a ser causados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O NefroWeb é um banco de dados criado a partir de um sistema de gerenciamento de dados - SQL server - da Microsoft, com integração na internet, iniciado em 2002 para fins de gerenciamento da atividade de suporte nefrológico de um grupo de médicos que prestam serviços à uma ampla gama de hospitais da rede pública e privada no estado do Rio de Janeiro. É dividido em um módulo gerencial e um módulo clínico e epidemiológico, que serviu como base para a coleta de dados para a presente tese.

O registro inicial do paciente incluía dados demográficos gerais, um relatório da internação e motivação da indicação do suporte renal artificial, entrada de código CID-10 da patologia precipitante da admissão e da modalidade da doença renal, além de campos pertinentes à co-morbidades e situações clínicas associadas. O desfecho será analisado com base na alta hospitalar, que incluía óbito, recuperação completa ou parcial ou permanência em terapia renal substitutiva posterior. A mortalidade será analisada inicialmente de forma global e posteriormente avaliada de acordo com as faixas etárias, sendo também representada como curva de sobrevivência em 30, 45 e 60 dias a partir do início do suporte renal artificial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou dispensa de TCLE, termo de ciência e documento da clinica de doenças renais (CDR) autorizando o uso do banco de dados. Os Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação pertinente e devidamente assinados pelos responsáveis.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.734.281

acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triangulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_782825.pdf	05/09/2016 20:28:08		Aceito
Outros	Termo_de_ciencia.pdf	05/09/2016 20:27:39	conrado lysandro rodrigues gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	05/09/2016 20:26:26	conrado lysandro rodrigues gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Defesa_de_Projeto_plataforma_Brasil.docx	30/08/2016 17:24:23	conrado lysandro rodrigues gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CDR_PDF.pdf	30/08/2016 16:29:47	conrado lysandro rodrigues gomes	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil.pdf	30/08/2016 16:28:55	conrado lysandro rodrigues gomes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.734.281

Não

RIO DE JANEIRO, 19 de Setembro de 2016

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO C - Comprovante de submissão do manuscrito 1

PLOS ONE

A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-21-27606
Article Type:	Research Article
Full Title:	A real-world prospective study on dialysis-requiring acute kidney injury
Short Title:	Dialysis-requiring acute kidney injury
Corresponding Author:	Conrado Rodrigues Gomes, M.D. Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL
Keywords:	acute kidney injury; epidemiology; dialysis; cohort study; hospital mortality; developing country
Abstract:	<p>Background: Current information about AKI epidemiology in developing nations derives mainly from isolated centers, with few quality multicentric epidemiological studies. Our objective was to describe a large cohort of patients with dialysis-requiring AKI derived from ordinary clinical practice within a large metropolitan area of an emerging country, assessing the impact of age and several clinical predictors on patient survival across the spectrum of human life.</p> <p>Methods: We analysed registries drawn from 170 hospitals and medical facilities in Rio de Janeiro, Brazil, in an eleven-year period (2002–2012). The study cohort was comprised of 17,158 paediatric and adult patients. Data were analysed through hierarchical logistic regression models and mixed-effects Cox regression for survival comparison across age strata.</p> <p>Results: Severe AKI was mainly hospital-acquired (72.6%), occurred predominantly in the intensive care unit (ICU) (84.9%), and was associated with multiple organ failure (median SOFA score, 11; IQR, 6–13). The median age was 75 years (IQR, 59–83; range, 0–106 years). Community-acquired pneumonia was the most frequent admission diagnosis (23.8%), and sepsis was the overwhelming precipitating cause (72.1%). Mortality was 71.6%, and was higher at the age extremes. Poor outcomes were driven by age, mechanical ventilation, vasopressor support, liver dysfunction, type 1 cardiorenal syndrome, the number of failing organs, sepsis at admission, later sepsis, the Charlson score, and ICU admission. Community-acquired AKI, male gender, and pre-existing chronic kidney disease were associated with better outcomes.</p> <p>Conclusions: Our study adds robust information about the real-world epidemiology of dialysis-requiring AKI, with considerable clinical detail. AKI is a heterogeneous syndrome with variable clinical presentations and outcomes, including differences in the age of presentation, comorbidities, frailty state, precipitation causes, and associated diseases. In the cohort studied, AKI phenotype bore more similarities to that of upper-income countries, as opposed to the pattern traditionally associated with resource-limited economies.</p>
Order of Authors:	Conrado Rodrigues Gomes, M.D. Thais Cleto Yamame Frederico Ruzany Jose Hermogeneses Suassuna
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure	The author(s) received no specific funding for this work.
Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the work included in this submission. Review	

ANEXO D - Material suplementar S1 e S2 – Manuscrito 1

Material suplementar S1

Supplementary Methods

1. The NefroWeb® database

The web-based NefroWeb® is a relational database developed for administrative purposes using the Microsoft SQL Server management system. It was designed to support a privately outsourced mobile inpatient dialysis enterprise in a wide range of public and private hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil. A clinical and epidemiological module was later added to the original database.

Each attending nephrologist was assigned a unique user ID and password to gain access to the database. The individual record of each incident patient contained all the variables described in the Methods section, along with a structured written report. RRT initiation date corresponded to the time zero, which was used as the primary reference for the study. The records were anonymized, exported to Microsoft Excel, and individually reviewed for consistency and categorization of variables before exporting for statistical analysis.

After the preliminary analysis and database expansion described in the Methods section, every new record included checklists containing at least one primary diagnostic group, one renal diagnosis, an extensive choice of comorbidities, and clinical setting details. This uniformity of data collections implies that, despite the potential differences in hospital complexity and specialisation, staffing, number of beds, access to state-of-the-art technology, and overall quality of care, the final database was remarkably consistent.

1.2 Involved medical institutions

During the 11-years period, our medical group provided high-quality nephrological support for a total of 170 medical institutions in the metropolitan region of Rio de Janeiro. There was a predominance of private hospitals and medical facilities that corresponded to 82% of total institutions (n=139 private institutions), and the representativity of public institutions (18%, n=31 public institutions) was lower than the actual distribution in Rio de Janeiro. eTable 1 depicts the characteristics of involved institutions. However, this does not invalidate our findings because it was not our intention to conduct a population-based analysis or track longitudinal changes in incidence and prevalence. Our primary objective was to describe overall characteristics of dialysis-requiring AKI in a large cohort of patients, and we addressed this in the discussion section of the manuscript.

eTable 1. Characteristics of involved institutions

	All (n=170)	Private (n=139; 81.8%)	Public (n=31; 18.2%)
Size (number of beds)			
Small (< 50)	57 (33.5%)	57 (41%)	0 (0%)
Medium (51-150)	72 (42.4%)	62 (44.6%)	10 (32.3%)
Large (> 151)	41 (24.1%)	20 (14.4%)	21 (67.7%)
Especiality			
General	119 (70.0%)	106 (76.3%)	13 (41.9%)
Pediatric	14 (8.2%)	11 (7.9%)	3 (9.7%)
Cardiology	13 (7.6%)	11 (7.9%)	2 (6.5%)
Emergency/Trauma	11 (6.5%)	3 (2.2%)	8 (25.8%)
Obstetric	8 (4.7%)	7 (5.0%)	1 (3.2%)
Oncology	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (6.5%)
Infectious Diseases	2 (1.2%)	0 (0%)	2 (6.5%)

1.3 Data acquisition, categorisations, indication of dialysis and organ failure definition

The attending nephrologist was responsible for patient evaluation, the indication of dialysis and the appropriate method, and collecting the relevant data for feeding the database. We conducted these procedures on the day of dialysis indication by reviewing medical reports, physical examination, and laboratory results. The collection of a considerable amount of data, including raw data, would substantially increase the medical practice's daily burden. Therefore, we dichotomised most of our data into categories, including comorbidities and the presence of pre-existing CKD (a data imputed by attending nephrologist according to medical history, examination of pre-existing laboratory results, if available, and caregiver consultation). The recording of organ failures, for instance, was also a process based on clinical judgment, on-site laboratory review, and current medical practice and knowledge, resulting in categorisation of organ failure and SOFA scoring computing. According to classical indications (e.g., refractory hyperkalaemia, hypervolemia, severe acidaemia, azotaemia) or clinical judgment (e.g., progressive fluid overload), the initiation of dialysis was at the discretion of the attending nephrologist. The coding of precipitating causes of AKI was also based on clinical judgment at the bedside, medical history and chart review, physical examination, laboratory tests, and image studies mirroring the real-life aspects of nephrology actuation. Based on clinical judgment and laboratory review, this sort of medical evaluation was also applied for other categorisations, such as the definitions of precipitating cause of AKI (e.g., sepsis, hypovolaemia, CRS type I). As stated in the Methods section, we recorded 80 non-mutually exclusive diagnostic categories involved, directly or indirectly, in the AKI pathogenesis. We described only the ten most frequent clinical situations and the five most frequent surgical situations in Table 2.

2 Supplemental Tables – Paediatric group

Participants ≤ 18 years of age, the paediatric group, comprised 666 (3.8%) of the entire cohort from premature new-borns to late adolescents. The crude mortality rate of this segment was 63.3%. The overall presentation was very severe, with $\geq 90\%$ of patients admitted to the ICU and $\geq 70\%$ with more than two failing organs. The following tables describe the general aspects of this group.

Table 2a. Patient demographic and clinical aspects at hospital admission

Variable	Levels	All (n=666)	Survivors (n=244)	Non-Survivors (n=422)	p
Age	Mean (SD)	3.7 (5.5)	5.0 (6.2)	2.9 (5.0)	<0.001
Gender	Female	227 (34.1)	81 (33.2)	146 (34.6)	0.778
	Male	439 (65.9)	163 (66.8)	276 (65.4)	
Ethnicity	Asian	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)	0.397
	White	482 (72.6)	179 (73.7)	303 (72.0)	
	Afro-Brazilian	179 (27.0)	64 (26.3)	115 (27.3)	
Hospital Governance	Private	508 (76.3)	182 (74.6)	326 (77.3)	0.494
	Public	158 (23.7)	62 (25.4)	96 (22.7)	
Comorbidities					
Heart Disease		142 (21.3)	46 (18.9)	96 (22.7)	0.278
Prematurity		90 (13.5)	25 (10.2)	65 (15.4)	0.079
Chronic neuropathy		66 (9.9)	27 (11.1)	39 (9.2)	0.532
Neoplasia		63 (9.5)	24 (9.8)	39 (9.2)	0.908
Immunodeficiency		27 (4.1)	9 (3.7)	18 (4.3)	0.873
Lung Disease		21 (3.2)	7 (2.9)	14 (3.3)	0.929
Hypertension		12 (1.8)	6 (2.5)	6 (1.4)	0.505
Immobility		9 (1.4)	5 (2.0)	4 (0.9)	0.402
Liver disease		3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)	0.472
Obesity		4 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.5)	0.971
CCS	1	463 (69.5)	164 (67.2)	299 (70.9)	0.366
	2	182 (27.3)	72 (29.5)	110 (26.1)	
	3	18 (2.7)	8 (3.3)	10 (2.4)	
	4	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)	
EES	Mean (SD)	1.9 (1.0)	1.8 (0.9)	2.0 (1.1)	0.011

Table 2b. Clinical aspects at the day of RRT initiation

Variable	All (n=666)	Survivors (n=244)	Non-Survivors (n=422)	p
Clinical Setting (%)				
Medical	482 (72.4)	179 (73.4)	303 (71.8)	0.731
Surgical	150 (22.5)	50 (20.5)	100 (23.7)	0.391
Urological	9 (1.4)	5 (2.0)	4 (0.9)	0.402
Trauma	21 (3.2)	8 (3.3)	13 (3.1)	1.000
ICU admission (%)	628 (94.3)	229 (93.9)	399 (94.5)	0.841
Main medical or surgical diagnosis (%)				
Community acquired pneumonia	133 (20.0)	43 (17.6)	90 (21.3)	0.293
Congenital Heart Disease	131 (19.7)	44 (18.0)	87 (20.6)	0.480
Heart surgery	100 (15.0)	33 (13.5)	67 (15.9)	0.480

Neonatal sepsis	68 (10.2)	17 (7.0)	51 (12.1)	0.049
Hospital acquired pneumonia	49 (7.4)	14 (5.7)	35 (8.3)	0.288
Unspecified sepsis	40 (6.0)	14 (5.7)	26 (6.2)	0.958
Hematological neoplasia	38 (5.7)	12 (4.9)	26 (6.2)	0.622
Neonatal Hypoxia	34 (5.1)	10 (4.1)	24 (5.7)	0.475
Abdominal sepsis	28 (4.2)	10 (4.1)	18 (4.3)	1.000
Drug induced nephrotoxicity	28 (4.2)	15 (6.1)	13 (3.1)	0.089
Meningitis encephalitis	27 (4.1)	10 (4.1)	17 (4.0)	1.000
Glomerulopathies	25 (3.8)	20 (8.2)	5 (1.2)	<0.001
Sepsis immunocompromised	24 (3.6)	8 (3.3)	16 (3.8)	0.899
Thrombotic microangiopathy	24 (3.6)	14 (5.7)	10 (2.4)	0.042
Diarrhea	23 (3.5)	15 (6.1)	8 (1.9)	0.007
Neurosurgery	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	1.000
Organ Failure				
Mechanical Ventilation	559 (83.9)	168 (68.9)	391 (92.7)	<0.001
Vasopressors	512 (76.9)	142 (58.2)	370 (87.7)	<0.001
Neurological	211 (31.7)	59 (24.2)	152 (36.0)	0.002
Coagulation	157 (23.6)	32 (13.1)	125 (29.6)	<0.001
Liver	89 (13.4)	19 (7.8)	70 (16.6)	0.002
Gastrointestinal	54 (8.1)	18 (7.4)	36 (8.5)	0.705
Failures				
0	73 (11.0)	54 (22.1)	19 (4.5)	<0.001
1	62 (9.3)	43 (17.6)	19 (4.5)	
2	221 (33.2)	73 (29.9)	148 (35.1)	
>3	310 (46.5)	74 (30.3)	236 (55.9)	
SOFA (Mean (SD))	9.9 (5.6)	7.6 (4.8)	12.8 (5.4)	0.003

Table 2c. AKI and RRT aspects at the day of dialysis initiation

Variable	All (n=666)	Survivors (n=244)	Non-Survivors (n=422)	p
AKI Phenotype1				
De novo AKI	591 (88.7)	208 (85.2)	383 (90.8)	0.041
ACKD	75 (11.3)	36 (14.8)	39 (9.2)	
AKI Phenotype2				
Hospital acquired	471 (70.7)	140 (57.4)	331 (78.4)	<0.001
Community acquired	195 (29.3)	104 (42.6)	91 (21.6)	
Precipitating causes of AKI				
Sepsis on admission	321 (48.2)	104 (42.6)	217 (51.4)	0.035
Hypovolemia	162 (24.3)	53 (21.7)	109 (25.8)	0.273
Later sepsis	148 (22.2)	38 (15.6)	110 (26.1)	0.002
CRS type I	142 (21.3)	38 (15.6)	104 (24.6)	0.008
Surgery	126 (18.9)	45 (18.4)	81 (19.2)	0.892
Nephrotoxicity	49 (7.4)	20 (8.2)	29 (6.9)	0.633
Urological Conditions	15 (2.3)	9 (3.7)	6 (1.4)	0.103
CRS type II	4 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.5)	0.971
HRS	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)	0.315
Glomerular diseases	24 (3.6)	21 (8.6)	3 (0.7)	<0.001
Number of causes				

1	390 (58.6)	165 (67.6)	225 (53.3)	0.003
2	242 (36.3)	71 (29.1)	171 (40.5)	
3	31 (4.7)	7 (2.9)	24 (5.7)	
4	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	
Criteria for commencing RRT				
Oliguria	590 (88.6)	196 (80.3)	394 (93.4)	<0.001
Acidosis	403 (60.5)	123 (50.4)	280 (66.4)	<0.001
Hypervolemia	387 (58.1)	131 (53.7)	256 (60.7)	0.094
Hyperkalemia	173 (26.0)	56 (23.0)	117 (27.7)	0.207
Azotemia	421 (63.2)	165 (67.6)	256 (60.7)	0.087
Number of indications				
1	61 (9.2)	32 (13.1)	29 (6.9)	0.008
2	165 (24.8)	66 (27.0)	99 (23.5)	
3	231 (34.7)	88 (36.1)	143 (33.9)	
4	131 (19.7)	35 (14.3)	96 (22.7)	
5	76 (11.4)	23 (9.4)	53 (12.6)	
6	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	
Initial RRT modality^a				
PD	326 (48.9)	118 (48.4)	208 (49.3)	0.001
CVVHD	215 (32.3)	58 (23.8)	157 (37.2)	
HDI	54 (8.1)	37 (15.2)	17 (4)	
SLED	64 (9.6)	29 (11.9)	35 (8.3)	
Other RRT data				
Days_pre_RRT Mean (SD)	10.2 (25.1)	8.4 (25.7)	11.3 (24.8)	0.155
Days_post_RRT Mean (SD)	12.0 (19.5)	18.0 (26.4)	8.5 (12.9)	<0.001
Sessions Mean (SD)	12.2 (17.0)	14.7 (17.7)	10.8 (16.4)	0.009

ACKD: acute-on-chronic kidney disease; CRS: cardiorenal syndrome; HRS: hepatorenal syndrome; RRT: renal replacement therapy; PD: peritoneal dialysis; CVVHD: continuous hemodialysis; IHD: intermittent hemodialysis; SLED: extended slow-efficiency dialysis. a) There was 7 missing values in this category.

3 Sensitive analysis – Hospital Size

As expected, the stratification of patients according to hospital size yield significant difference in clinical characteristics, disease presentation and outcomes (eTable 3a). In order to minimize individual hospitals bias in the logistic model, we performed a hierarchical mixed-effect model taking individual hospitals as random effect. To explore the potential influence of hospital dichotomization according to number of beds, we performed a further analysis including hospital size in the original model (eTable 3b), and also conducted another hierarchical logistic model including three levels (the same fixed-effects covariates of original multilevel model, with individual hospitals and hospital size as random effects [eTable 3c]). In all above scenarios, after including hospital size in the analysis, no significant difference to the original model assumptions were observed.

Table 3a. Demography and clinical characteristics of patients according to hospital size

	Overall (n=170)	Small (n=57)	Medium (n=72)	Large (n=41)	p
Number of Patients	17158	2281	6973	7904	
Age (median [IQR])	74.00 [59.00, 83.00]	76.00 [63.00, 84.00]	74.00 [60.00, 83.00]	73.00 [57.00, 82.00]	<0.001
Male gender (%)	9302 (54.2)	1236 (54.2)	3726 (53.4)	4340 (54.9)	0.197
ICU admission (%)	14710 (85.7)	2109 (92.5)	6278 (90.0)	6323 (80.0)	<0.001
Sepsis on admission (%)	7767 (45.3)	1060 (46.5)	3554 (51.0)	3153 (39.9)	<0.001
Later sepsis (%)	4598 (26.8)	625 (27.4)	1757 (25.2)	2216 (28.0)	<0.001

Liver disfunction (%)	334 (1.9)	35 (1.5)	134 (1.9)	165 (2.1)	0.237
Oliguria (%)	13007 (75.8)	1641 (71.9)	5439 (78.0)	5927 (75.0)	<0.001
ACKD (%)	5440 (31.7)	817 (35.8)	2177 (31.2)	2446 (30.9)	<0.001
Community-acquired AKI (%)	4698 (27.4)	564 (24.7)	1982 (28.4)	2152 (27.2)	0.002
Mechanical ventilation (%)	12829 (74.8)	1778 (77.9)	5276 (75.7)	5775 (73.1)	<0.001
Vasopressors (%)	12122 (70.6)	1695 (74.3)	4937 (70.8)	5490 (69.5)	<0.001
Non-renal organ failure (mean (SD))	2.02 (1.23)	2.09 (1.19)	1.99 (1.20)	2.02 (1.27)	0.007
Charlson score (mean (SD))	2.03 (0.88)	2.05 (0.87)	2.01 (0.87)	2.03 (0.88)	0.157
Mortality (%)	12288 (71.6)	1685 (73.9)	5110 (73.3)	5493 (69.5)	<0.001

ICU: intensive care unit; ACKD: acute-on-chronic kidney disease; AKI: acute kidney injury

Table 3b. Addition of hospital size in the original multilevel logistic regression model

Fixed effects:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-2.087.917	0.142860	-14.615	< 2e-16 ***
Age	0.021289	0.001142	18.638	< 2e-16 ***
Male Gender	-0.134715	0.042130	-3.198	0.00139 **
Sepsis admission	0.468326	0.050007	9.365	< 2e-16 ***
Later sepsis	0.311715	0.060240	5.175	2.28e-07 ***
Liver disfunction	1.563.786	0.215294	7.263	3.77e-13 ***
Public hospital	0.076572	0.150009	0.510	0.60974
ACKD	-0.124711	0.046278	-2.695	0.00704 **
ICU admission	-0.393249	0.061359	-6.409	1.46e-10 ***
Community-acquired AKI	-0.458699	0.049108	-9.341	< 2e-16 ***
Oliguria	0.382532	0.047893	7.987	1.38e-15 ***
Charlson score	0.054011	0.025385	2.128	0.03336 *
Mechanical ventilation	0.487649	0.073453	6.639	3.16e-11 ***
Vasopressors	0.453457	0.069846	6.492	8.45e-11 ***
Non-renal organ failure (per organ)	0.304700	0.033902	8.988	< 2e-16 ***
Hospital size: Small (< 50 beds)	Reference	-	-	-
Medium (51-150 beds)	0.169784	0.118061	1.438	0.15040
Large (> 151 beds)	0.123951	0.143393	0.864	0.38736
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				
Random effects:				
Groups Name Variance Std.Dev.				
Hospital (Intercept) 0.1705 0.4129				
Number of obs: 17158, groups: Hospital, 170				

eTable 3c. Three-level hierarchical logistic regression (individual hospitals and hospital size as random-effects)

Fixed effects:				
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.973.713	0.117509	-16.796	< 2e-16 ***
Age	0.021251	0.001142	18.602	< 2e-16 ***
Male Gender	-0.135124	0.042100	-3.210	0.00133 **
Sepsis admission	0.468686	0.049957	9.382	< 2e-16 ***
Later sepsis	0.311767	0.060196	5.179	2.23e-07 ***
Liver disfunction	1.564.324	0.214928	7.278	3.38e-13 ***
Public hospital	0.087947	0.135786	0.648	0.51719
ACKD	-0.125196	0.046245	-2.707	0.00678 **
ICU admission	-0.392455	0.061293	-6.403	1.52e-10 ***
Community-acquired AKI	-0.458023	0.049081	-9.332	< 2e-16 ***
Oliguria	0.383404	0.047862	8.011	1.14e-15 ***
Charlson score	0.054297	0.025363	2.141	0.03229 *
Mechanical ventilation	0.487100	0.073417	6.635	3.25e-11 ***
Vasopressors	0.452836	0.069810	6.487	8.77e-11 ***
Non-renal organ failure (per organ)	0.304403	0.033873	8.987	< 2e-16 ***
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				
Random effects:				
Groups	Name	Variance	Std.Dev.	
Hospital	(Intercept)	1.717e-01	0.4143472	
Hospital	.Size (Intercept)	2.500e-08	0.0001581	
Number of obs: 17158, groups: Hospital, 170; Hospital.Size, 3				

Material Supplementar S2 – Manuscrito 1

Supplementary Figures

eFigure 1. Age distribution across study period. A) Time series with smooth line trend in age distribution and B) box-plot representation of age distribution in the 11-year period.

eFigure 2. The most frequent clinical and surgical etiologies and conditions associated with Acute Kidney Injury Requiring Dialysis.

eFigure 3. Concurrent failing organs in addition to AKI in each of 13 age strata.

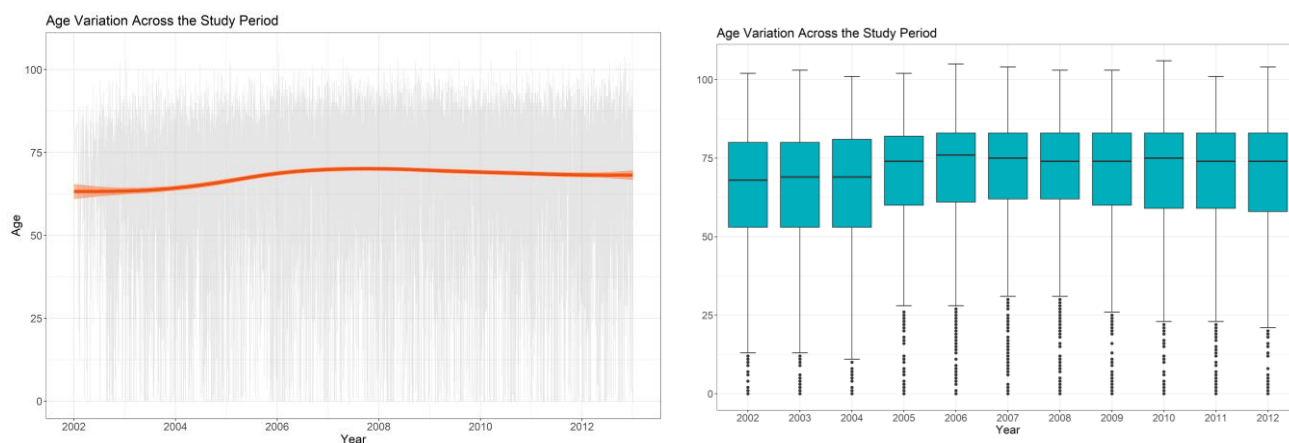
eFigure 4. Temporal trends in incident causes of severe AKI in the 11-year period

eFigure 5. Number of patients per year and crude mortality rates over 11-year period.

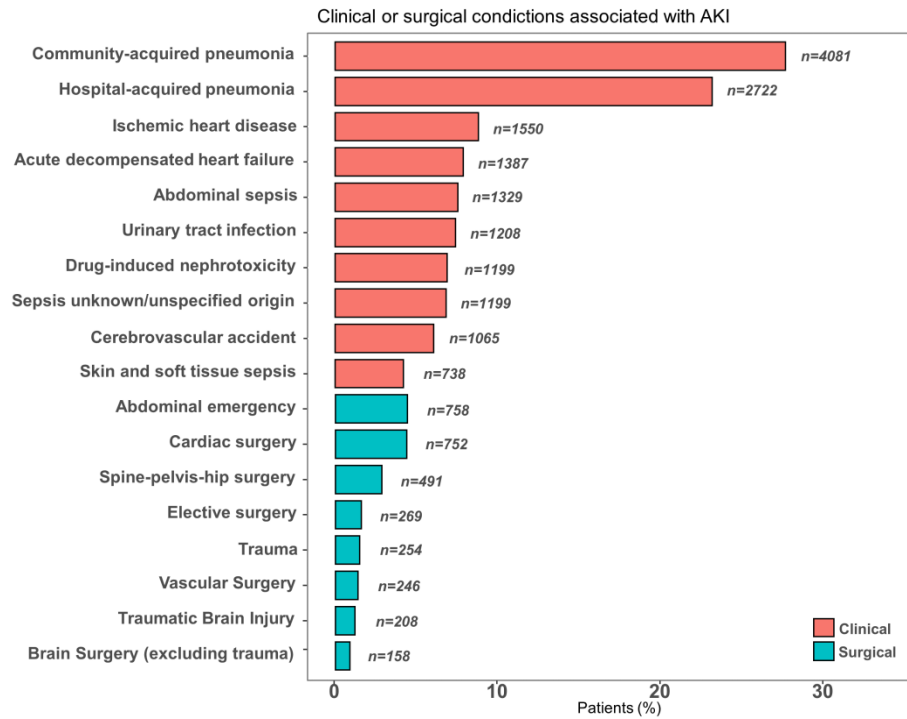
eFigure 6. Number of concurrent failing organs in addition to AKI in survivors and non-survivors.

eFigure 7. Survival curves according to Kaplan-Meier estimates, stratified by number of organ failures

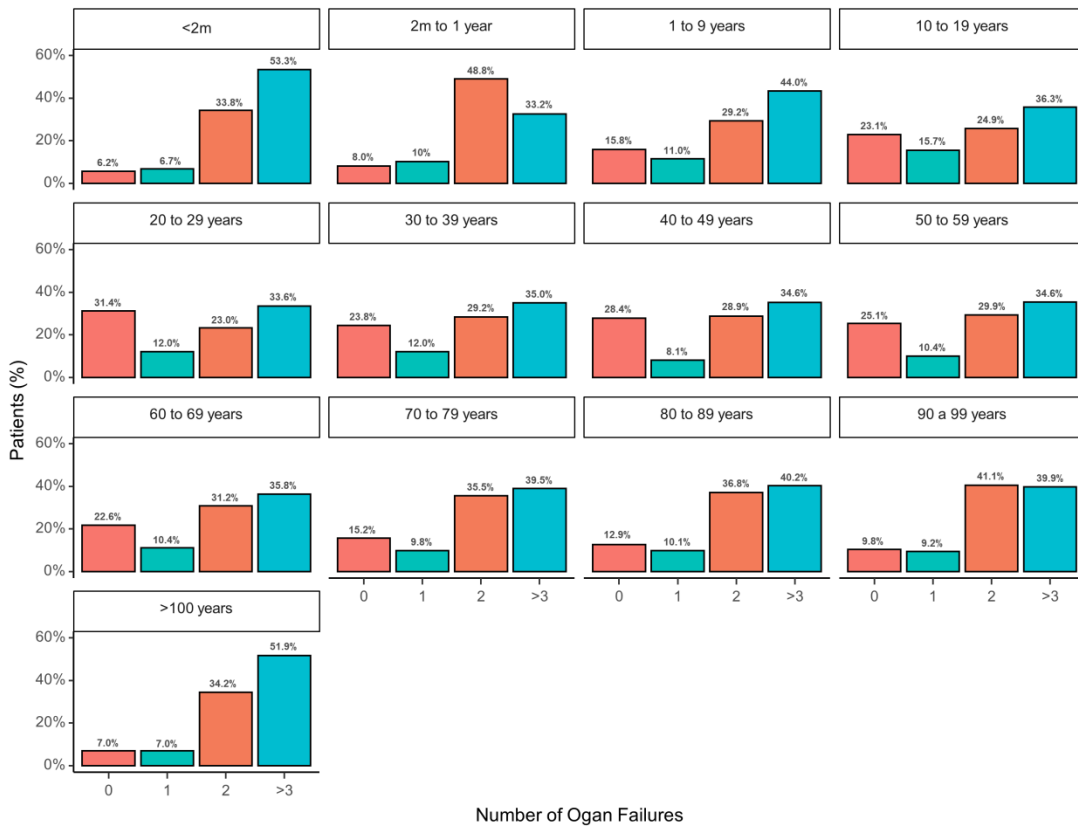
eFigure 8. Discharge outcomes according to AKI phenotype.



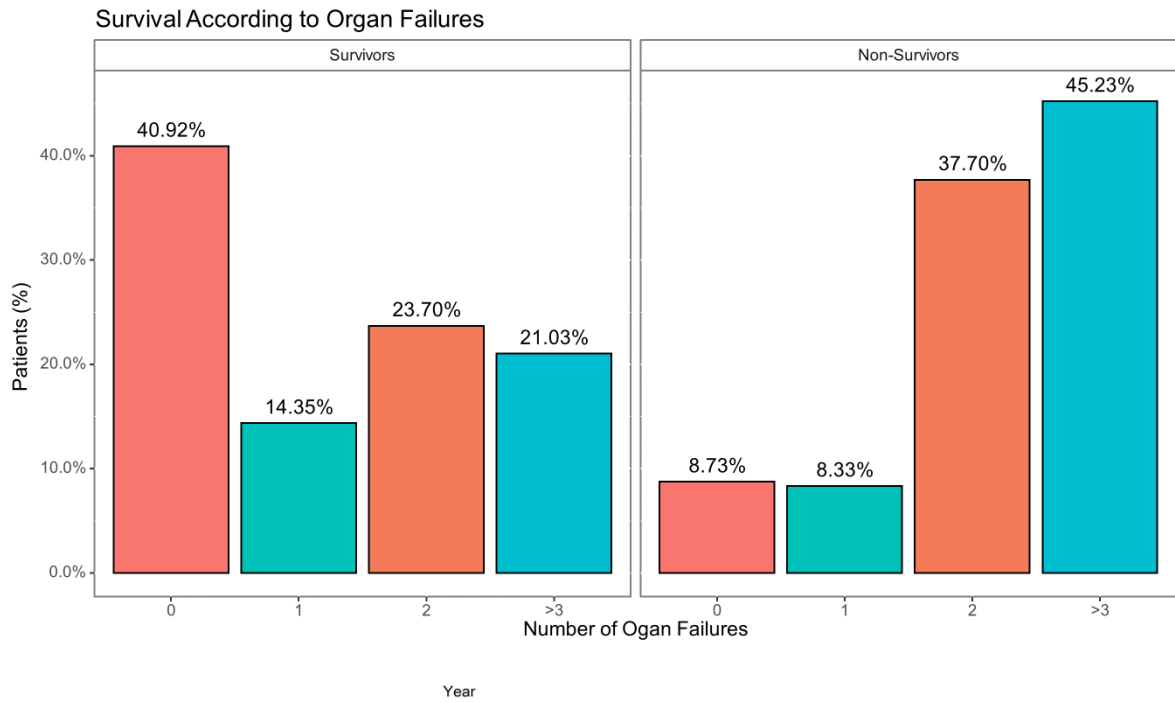
eFigure 1. Age distribution across study period. A) Time series with smooth line trend in age distribution and B) box-plot representation of age distribution in the 11-year period.



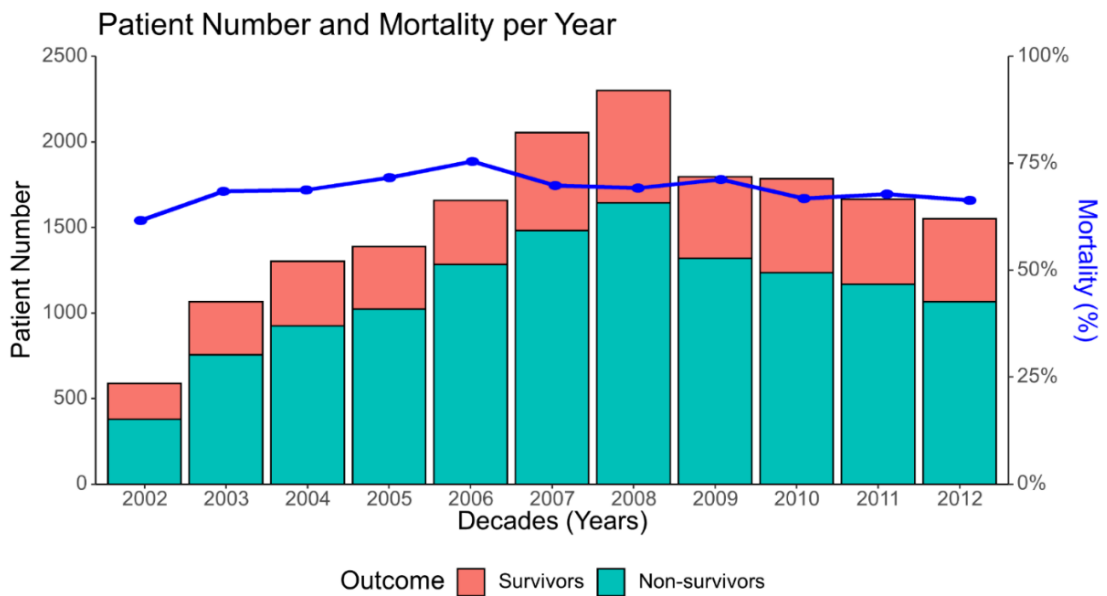
eFigure 2. The most frequent clinical and surgical etiologies and conditions associated with Acute Kidney Injury Requiring Dialysis.



eFigure 3. Concurrent failing organs in addition to AKI in each of 13 age strata.



eFigure 4. Temporal trends in incident causes of severe AKI in the 11-year period



eFigure 5. Number of patients per year and crude mortality rates over 11-year period.

eFigure 6. Number of concurrent failing organs in addition to AKI in survivors and non-survivors.

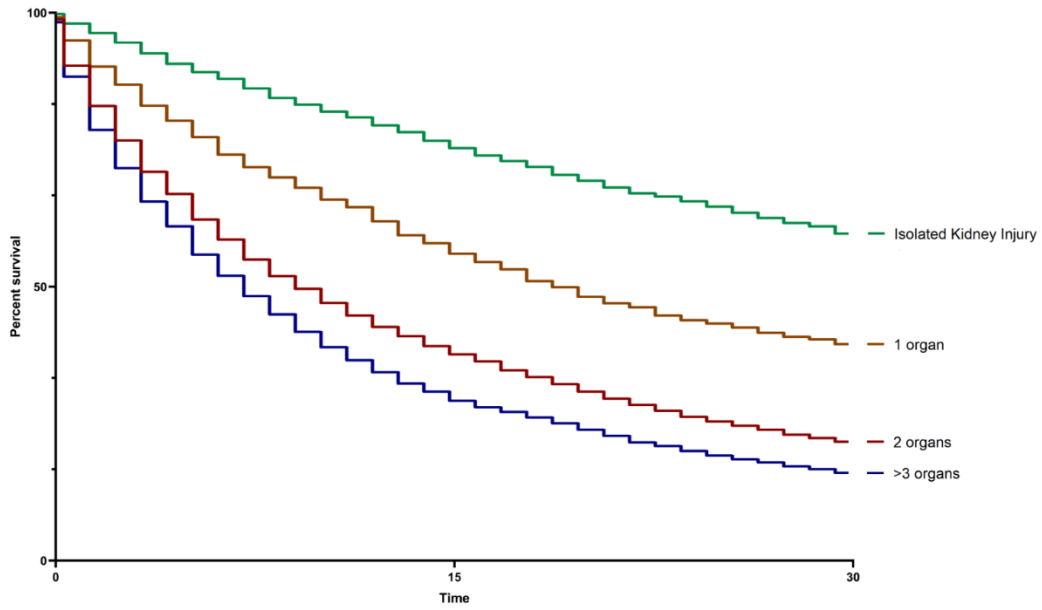


Figure 7. Survival curves according to Kaplan-Meier estimates, stratified by number of organ failures

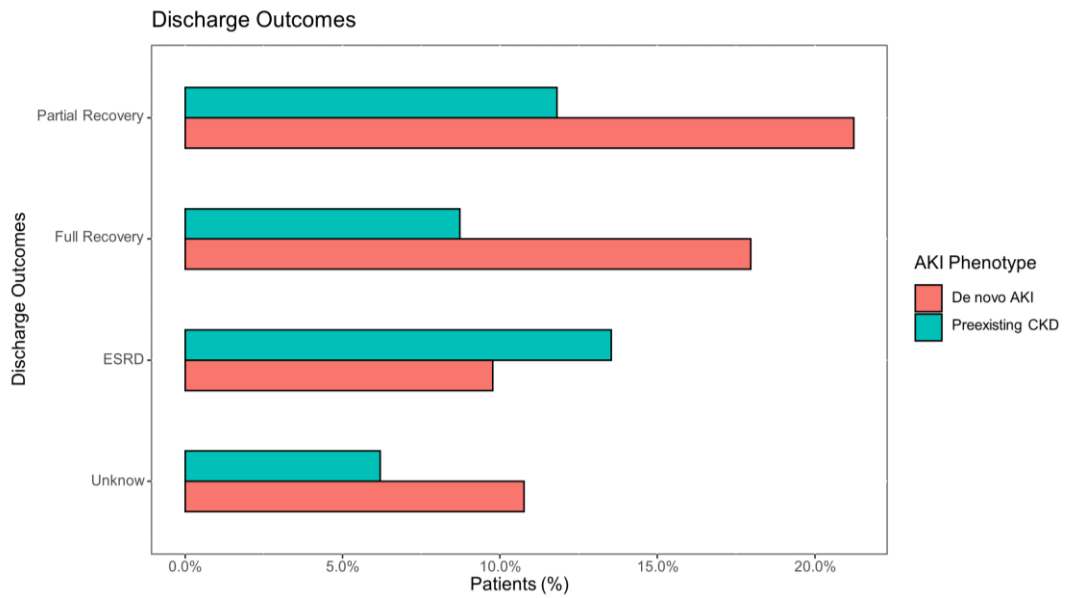


Figure 8. Discharge outcomes according to AKI phenotype.

ANEXO E - Material Suplementar – Manuscrito 2

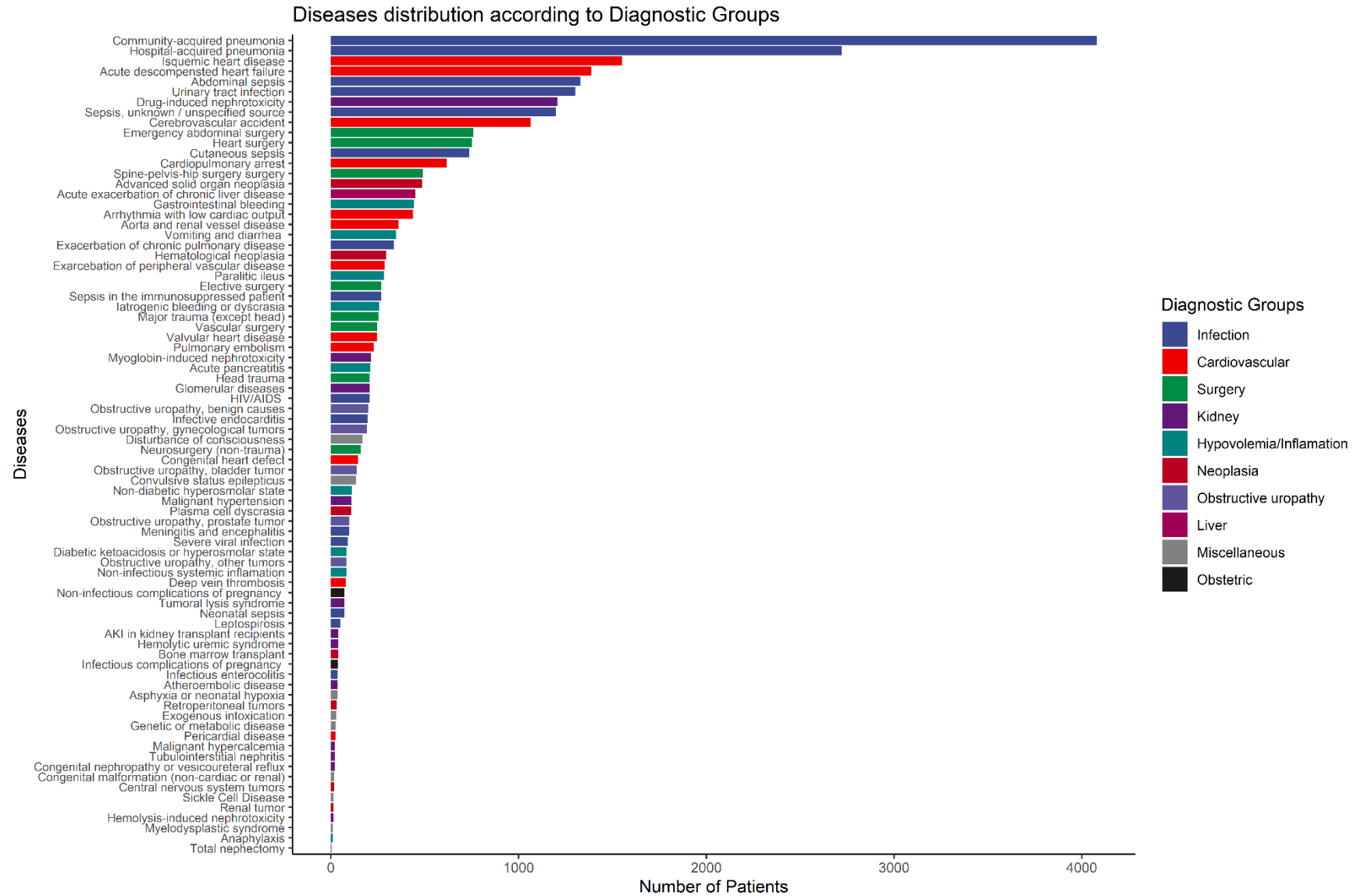
eTable 1. Mixed-effects Cox regression among 80 diagnostic groups

Variable	n	HR (Univariate)	p	HR (Multivariate)	p
Abdominal sepsis	1329	1.13 (1.05-1.21)	<0.05	0.91 (0.85-0.98)	<0.05
Acute decompensated heart failure	1387	0.86 (0.80-0.93)	<0.001	0.96 (0.89-1.03)	0.262
Acute pancreatitis	210	1.11 (0.94-1.31)	0.225	0.97 (0.82-1.15)	0.738
Advanced solid organ neoplasia	486	1.13 (1.01-1.28)	<0.05	1.16 (1.03-1.31)	p<0.05
AKI in kidney transplant recipients	40	0.47 (0.26-.082)	<0.01	0.80 (0.46-1.42)	0.435
Anaphylaxis	11	0.93 (0.44 - 1.95)	0.873	1.21 (0.57-2.54)	0.620
Aorta and renal vessel disease	361	0.93 (0.81-1.07)	0.325	1.01 (0.87-1.17)	0.909
Aplastic anemia and myelodysplasia	11	1.65 (0.74-3.66)	0.223	1.72 (0.76-3.90)	0.192
Arrhythmia with low cardiac output	437	0.96 (0.84-1.09)	0.523	0.96 (0.85-1.10)	0.583
Asphyxia or neonatal hypoxia	34	2.07 (1.33-3.21)	<0.001	1.57 (0.95-2.58)	0.076
Atheroembolic disease	34	0.41 (0.22-0.76)	0.005	0.57 (0.31-1.06)	0.08
Bone marrow transplant	39	1.06 (0.72-1.57)	0.759	1.32 (0.88-1.97)	0.177
Cardiopulmonary arrest	616	1.24 (1.13-1.37)	<0.001	1.06 (0.96-1.16)	0.264
Central nervous system tumors	17	0.85 (0.35-2.04)	0.712	0.67 (0.28-1.63)	0.382
Cerebrovascular accident	1065	1.08 (1.01 - 1.16)	0.004	0.94 (0.87 - 1.01)	0.108
Community-acquired pneumonia	4081	1.26 (1.21-1.31)	<0.001	1.17 (1.12-1.21)	<0.001
Congenital heart defect	145	1.51 (1.22-1.87)	<0.001	1.91 (1.49-2.45)	<0.001
Congenital malformation (non-cardiac or renal)	17	1.40 (0.70-2.80)	0.342	1.51 (0.73-3.13)	0.265
Congenital nephropathy or vesicoureteral reflux	20	1.12 (0.62-2.03)	0.700	1.36 (0.75-2.46)	0.317
Convulsive status epilepticus	134	0.94 (0.74-1.18)	0.570	0.81 (0.64-1.03)	0.080
Cutaneous sepsis	738	0.90 (0.82-0.99)	<0.05	0.96 (0.87-1.05)	0.379
Deep vein thrombosis	80	1.18 (0.89-1.55)	0.254	1.03 (0.78-1.36)	0.841
Diabetic ketoacidosis or hyperosmolar state	84	0.74 (0.55-1.0)	0.285	0.77 (0.57-1.04)	0.098
Disturbance of consciousness	168	0.87 (0.71-1.07)	0.186	0.94 (0.76-1.16)	0.563
Drug-induced nephrotoxicity	1208	0.68 (0.63-0.74)	<0.001	0.80 (0.73-0.87)	<0.001
Elective surgery	269	0.78 (0.67-0.92)	0.003	0.82 (0.69-0.96)	<0.05
Emergency abdominal surgery	758	1.07 (0.99-1.17)	0.105	0.83 (0.76-0.91)	<0.001
Exacerbation of chronic liver disease	449	1.70 (1.53-1.89)	<0.001	1.39 (1.24-1.55)	<0.001
Exacerbation of chronic pulmonary disease	336	1.34 (1.17-1.54)	<0.001	1.19 (1.04-1.37)	<0.05
Exacerbation of peripheral vascular disease	285	1.01 (0.87-1.17)	0.935	1.10 (0.95-1.28)	0.217

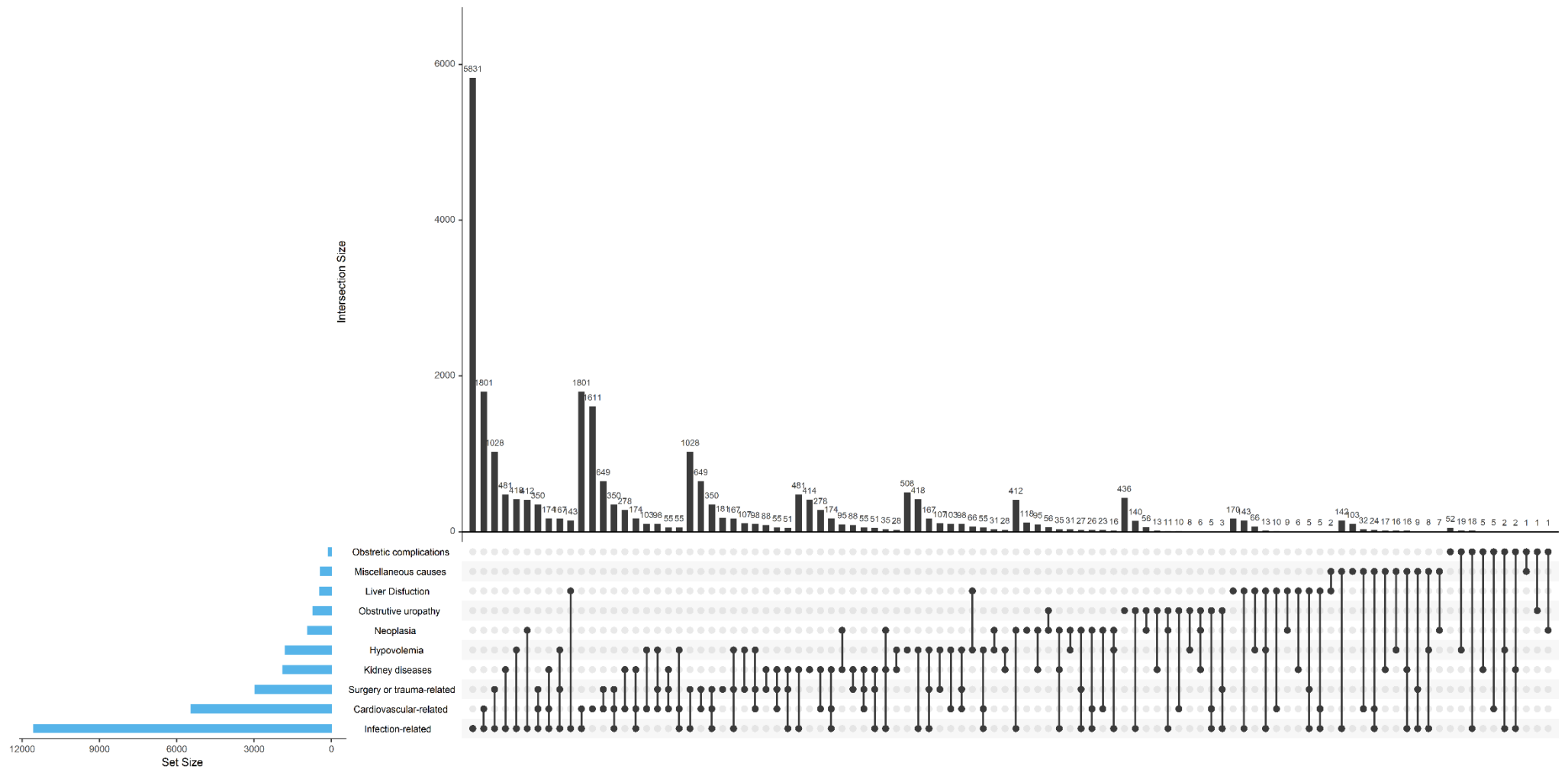
Exogenous intoxication	29	0.93 (0.56-1.54)	0.771	1.07 (0.64-1.78)	0.802
Gastrointestinal bleeding	443	1.38 (1.23-1.54)	p<0.001	1.20 (1.07-1.34)	<0.01
Genetic or metabolic disease	26	0.70 (0.39-1.27)	0.244	1.13 (0.61-2.07)	0.702
Glomerular diseases	208	0.30 (0.23-0.41)	<0.001	0.54 (0.40-0.73)	<0.001
Head trauma	208	1.16 (0.98-1.37)	<0.05	0.94 (0.80-1.12)	0.508
Heart surgery	752	0.90 (0.81-0.99)	0.025	0.95 (0.86-1.05)	0.305
Hematological neoplasia	295	1.29 (1.12-1.49)	<0.001	1.47 (1.27-1.71)	<0.001
Hemolysis induced nephrotoxicity	14	0.73 (0.36-1.46)	0.371	1.01 (0.50-2.03)	0.972
Hemolytic uremic syndrome	39	0.48 (0.28-0.83)	<0.01	0.77 (0.44-1.33)	0.347
HIV/AIDS	207	1.03 (0.87-1.23)	0.699	1.37 (1.15-1.63)	<0.001
Hospital-acquired pneumonia	2722	1.16 (1.11-1.21)	<0.001	1.01 (0.97-1.06)	0.150
Iatrogenic bleeding or dyscrasia	256	0.90 (0.77-1.06)	0.216	0.87 (0.74-1.03)	0.101
Infectious complications of pregnancy	38	0.57 (0.34-0.94)	<0.05	1.05 (0.61-1.78)	0.871
Infectious enterocolitis	37	1.40 (0.92-2.13)	0.114	1.57 (1.03-2.40)	<0.05
Infective endocarditis	195	0.80 (0.67-0.95)	<0.05	0.82 (0.69-0.98)	<0.05
Ischemic heart disease	1550	0.93 (0.87-1.0)	<0.05	1.0 (0.93-1.07)	0.940
Leptospirosis	52	0.43 (0.26-0.73)	<0.01	0.55 (0.32-0.93)	<0.05
Major trauma (except head)	254	0.96 (0.82-1.13)	0.657	0.92 (0.78-1.08)	0.302
Malignant hypercalcemia	22	1.21 (0.72-2.05)	0.4772	1.75 (1.03-2.96)	<0.05
Malignant hypertension	110	0.42 (0.30-0.58)	<0.001	0.68 (0.49-0.96)	<0.05
Meningitis and encephalitis	97	1.16 (0.89-1.50)	0.267	1.11 (0.85-1.45)	0.433
Myoglobin induced nephrotoxicity	215	0.74 (0.61-0.90)	<0.01	0.95 (0.78-1.43)	0.608
Neonatal sepsis	71	1.81 (1.37-2.41)	<0.001	1.85 (1.36-2.50)	<0.001
Neurosurgery (non-traumatic)	158	1.19 (0.99-1.44)	0.060	0.96 (0.80-1.16)	0.663
Noninfectious complications of pregnancy	73	0.38 (0.24-0.60)	<0.001	0.53 (0.33-0.87)	<0.05
Noninfectious systemic inflammation	82	0.97 (0.72-1.29)	0.808	1.03 (0.77-1.38)	0.819
Non-diabetic hyperosmolar state	113	1.25 (1.01-1.54)	<0.05	1.04 (0.84-1.29)	0.697
Obstructive uropathy (benign causes)	199	0.41 (0.32-0.53)	<0.001	0.60 (0.46-0.77)	<0.001
Obstructive uropathy (bladder tumor)	136	0.43 (0.33-0.58)	<0.001	0.74 (0.55-0.98)	<0.05
Obstructive uropathy (gynecological tumors)	193	0.34 (0.26-0.45)	<0.001	0.52 (0.39-0.69)	<0.001
Obstructive uropathy (other tumors)	83	0.34 (0.23-0.51)	<0.001	0.64 (0.43-0.96)	<0.05
Obstructive uropathy (prostate tumor)	99	0.53 (0.39-0.74)	<0.001	0.87 (0.63-1.22)	0.424
Paralytic ileus	284	1.26 (1.10-1.45)	<0.01	1.02 (0.88-1.17)	0.827
Pericardial disease	24	1.22 (0.75-1.99)	0.430	1.55 (0.94-2.54)	0.083
Plasma cell dyscrasia	108	0.66 (0.50-0.86)	<0.01	0.86 (0.66-1.12)	0.272
Pulmonary embolism	228	1.42 (1.21-1.66)	<0.001	1.22 (1.04-1.43)	<0.05
Renal tumor	14	0.43 (0.16-1.15)	0.093	0.51 (0.19-1.37)	0.185

Retroperitoneal tumors	30	0.72 (0.45-1.16)	0.182	1.01 (0.63-1.64)	0.959
Sepsis in the immunosuppressed patient	268	1.54 (1.34-1.77)	<0.001	1.52 (1.32-1.76)	<0.001
Sepsis unknown/unspecified source	1199	1.30 (1.22-1.39)	<0.001	1.13 (1.06-1.21)	<0.01
Severe viral infection	89	1.20 (0.93-1.55)	0.169	1.46 (1.13-1.90)	<0.01
Sickle Cell Disease	14	1.11 (0.58-2.13)	0.759	1.26 (0.65-2.42)	0.498
Spine, pelvis and hip surgery	491	1.15 (1.03-1.28)	p<0.001	1.00 (0.90-1.12)	0.971
Total nephrectomy	4	0.29 (0.04-2.07)	0.217	0.61 (0.09-4.37)	0.625
Tubulointerstitial nephritis	20	0.83 (0.43-1.60)	0.578	1.21 (0.63-2.34)	0.562
Tumor lysis syndrome	71	0.97 (0.71-1.31)	0.829	1.48 (1.09-2.01)	<0.05
Urinary tract infection	1302	0.90 (0.84-0.97)	<0.05	0.93 (0.87-1.01)	0.075
Valvular heart disease	245	0.99 (0.84-1.18)	0.358	0.93 (0.78-1.10)	0.379
Vascular surgery	246	1.04 (0.88-1.22)	0.657	1.04 (0.88-1.23)	0.608
Vomiting and diarrhea	347	0.70 (0.60-0.82)	<0.001	0.98 (0.83-1.15)	0.798

We corrected each etiology's hazard ratios for age, gender, ethnicity, the severity of presentation (number of organ failures), and comorbidities (Charlson comorbidities score). The individual hospital was taken as random effects in each mixed-effects Cox model. Schoenfeld residuals analysis confirmed proportional hazards in all models.



eFigure 1. Distribution of 80 diagnosis associated with AKI, stratified by etiologic group



eFigure 2. Upset graphic with 100 interactions among the etiologic group.

ANEXO F - Material Suplementar – Manuscrito 3

eTable 1. Variables used in initial logistic regression for the propensity score matching process

Age	Number of causes
Gender	Medical admission
Ethnicity	Surgical admission
AKI <i>de novo</i> vs. Acute-on-chronic kidney disease	Obstetric admission
Community-acquired vs. Hospital-acquired	Urological conditions
Arterial hypertension	ICU admission
Diabetes	Sepsis at admission
Chronic heart disease	Later sepsis
Neoplasia	Cardiorenal syndrome type I
Chronic hepatic disease	Nephrotoxicity
Charlson score	Hepatorenal syndrome
Hypovolemia	Mechanical ventilation
Metabolic acidosis	Vasopressors
Oliguria	Number of failing organs
Hyperkalemia	Type of renal replacement therapy
Uremia	

1. Involved medical institutions

During the 11-year period, our medical group provided high-quality nephrological support for a total of 170 medical institutions in the metropolitan region of Rio de Janeiro. There was a predominance of private hospitals and medical facilities that corresponded to 82% of total institutions (n = 139 private institutions), and the representativity of public institutions (18%, n = 31 public institutions) was lower than the actual distribution in Rio de Janeiro. Table 1 depicts the characteristics of involved institutions.

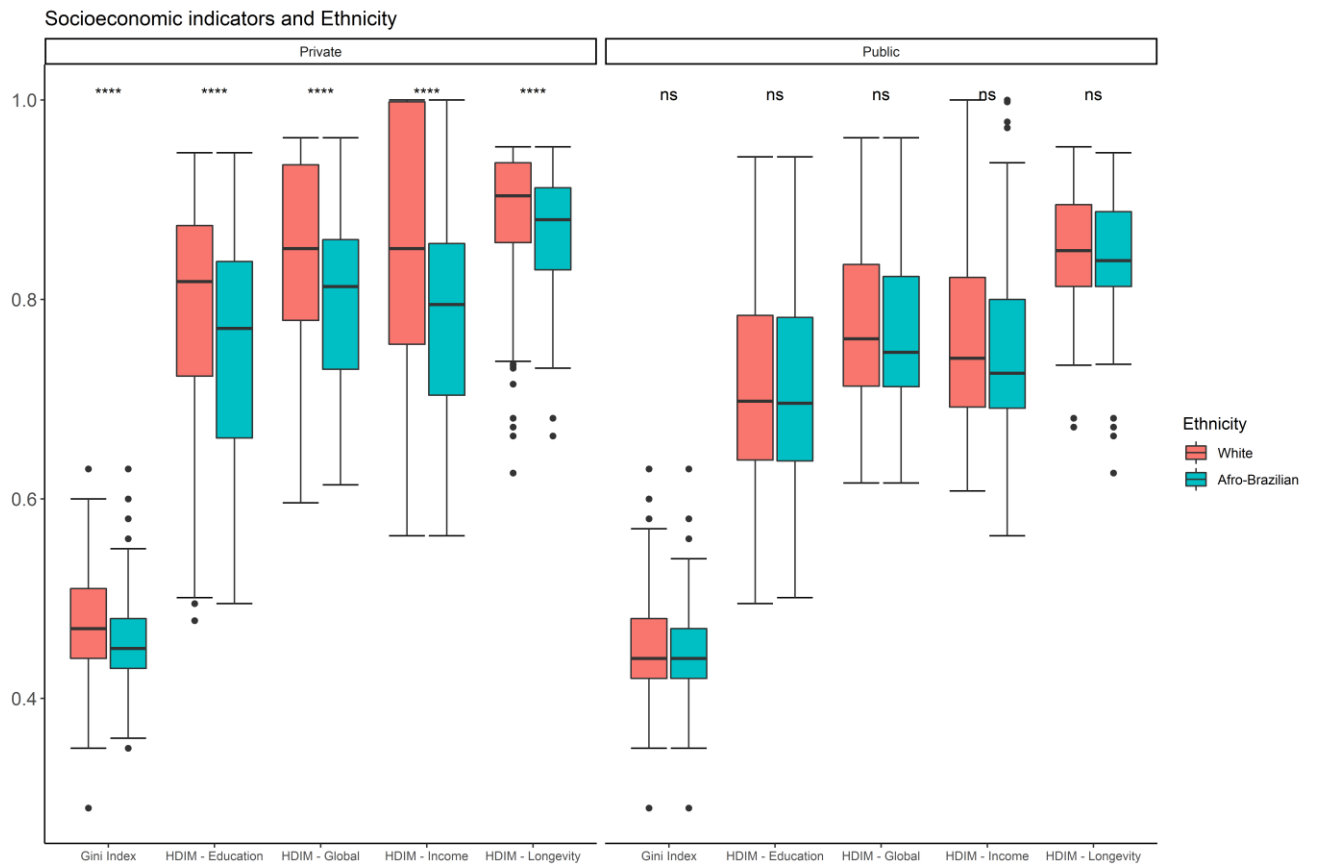
eTable 2. Distribution of size and specialty of enrolled medical institutions.

	All (n = 170)	Private (n = 139; 81.8%)	Public (n = 31; 18.2%)
Size (number of beds)			
Small (<50)	57 (33.5%)	57 (41%)	0 (0%)
Medium (51–150)	72 (42.4%)	62 (44.6%)	10 (32.3%)
Large (>151)	41 (24.1%)	20 (14.4%)	21 (67.7%)
Specialty			
General	119 (70.0%)	106 (76.3%)	13 (41.9%)
Pediatric	14 (8.2%)	11 (7.9%)	3 (9.7%)
Cardiology	13 (7.6%)	11 (7.9%)	2 (6.5%)
Emergency/Trauma	11 (6.5%)	3 (2.2%)	8 (25.8%)
Obstetric	8 (4.7%)	7 (5.0%)	1 (3.2%)
Oncology	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (6.5%)
Infectious Diseases	2 (1.2%)	0 (0%)	2 (6.5%)

eTable 3. Socioeconomic distribution stratified by ethnicity

	Overall	White	Nonwhite	p
n	15186	12536	2617	
Gini Index (mean (SD))	0.47 (0.05)	0.47 (0.05)	0.46 (0.05)	<0.001
HDIM - Global (mean (SD))	0.83 (0.09)	0.84 (0.09)	0.80 (0.08)	<0.001
HDIM - Income (mean (SD))	0.84 (0.12)	0.85 (0.12)	0.79 (0.10)	<0.001
HDIM - Longevity (mean (SD))	0.88 (0.05)	0.89 (0.05)	0.86 (0.05)	<0.001
HDIM - Education (mean (SD))	0.78 (0.11)	0.79 (0.11)	0.74 (0.10)	<0.001
Income (R\$) (mean (SD))	2099.11 (1674.56)	2242.14 (1719.69)	1408.34 (1213.58)	<0.001

HDIM: human development index - municipality



eFigure 1. Distribution of socioeconomic data among different ethnic groups stratified by hospital administration. ***p < 0.001

2. Sensitive analysis – Large hospitals of private and public governance

Considering that many patients were admitted in small hospitals and medical facilities of private administration, and there was no hospital with <50 beds in public administration, we performed an additional analysis considering only large hospitals with more than 151 beds. As a result, there were twenty large hospitals of private administration vs. twenty-one hospitals of public administration. Thus, the total number of patients in this sub analysis comprises 6993 patients, 6036 patients in private vs. 957 patients in public hospitals. eTable 3 depicts the characteristics of this cohort, and eTable 4 depicts the results of a shared frailty gamma Cox regression on survival in this cohort. Note that no significant differences were observed in this subgroup analysis compared with the entire cohort.

eTable 4. Comparison of large hospitals of private vs. public governance

	Overall (n = 41)	Private (n = 20)	Public (n = 21)	p
n	n = 6993	n = 6036	n = 957	
Demographics				
Age (median [IQR])	72.00 [57.00–82.00]	75.00 [61.00–83.00]	52.00 [32.00–66.00]	<0.001
Male (%)	3870 (55.3)	3338 (55.3)	532 (55.6)	0.895
Nonwhite ethnicity (%)	1090 (15.6)	719 (11.9)	371 (38.8)	<0.001
AKI phenotype				
Acute-on-chronic kidney disease (%)	2221 (31.8)	2001 (33.2)	220 (23.0)	<0.001
Community-acquired AKI (%)	1968 (28.1)	1521 (25.2)	447 (46.7)	<0.001
Medical admission (%)	4783 (68.4)	4231 (70.1)	552 (57.7)	<0.001
ICU admission (%)	5562 (79.5)	4996 (82.8)	566 (59.1)	<0.001
Comorbidities				
Chronic heart diseases (%)	2207 (31.6)	2070 (34.3)	137 (14.3)	<0.001
Diabetes (%)	1294 (18.5)	1181 (19.6)	113 (11.8)	<0.001
Obstructive vascular disease (%)	818 (11.7)	751 (12.4)	67 (7.0)	<0.001
Chronic hepatic disease (%)	293 (4.2)	269 (4.5)	24 (2.5)	0.007
Hypertension (%)	2765 (39.5)	2513 (41.6)	252 (26.3)	<0.001
Neoplasia (%)	1246 (17.8)	1039 (17.2)	207 (21.6)	0.001
Charlson score (mean (SD))	2.01 (0.87)	2.06 (0.88)	1.72 (0.75)	<0.001
Precipitating causes of AKI				
Sepsis at admission (%)	2812 (40.2)	2378 (39.4)	434 (45.4)	0.001
Later sepsis (%)	1908 (27.3)	1788 (29.6)	120 (12.5)	<0.001
CRS type I (%)	984 (14.1)	902 (14.9)	82 (8.6)	<0.001
Hypovolemia (%)	2160 (30.9)	1870 (31.0)	290 (30.3)	0.701
Nephrotoxicity (%)	756 (10.8)	653 (10.8)	103 (10.8)	1.000
Urological conditions (%)	445 (6.4)	273 (4.5)	172 (18.0)	<0.001
Major surgery (%)	1143 (16.3)	1033 (17.1)	110 (11.5)	<0.001
CRS type II (%)	291 (4.2)	278 (4.6)	13 (1.4)	<0.001
Hepatorenal syndrome (%)	145 (2.1)	138 (2.3)	7 (0.7)	0.003
Number of causes (mean (SD))	1.50 (0.65)	1.51 (0.65)	1.42 (0.60)	<0.001

Indications for commencing RRT				
Oliguria (%)	5225 (74.7)	4587 (76.0)	638 (66.7)	<0.001
Acidosis (%)	5109 (73.1)	4488 (74.4)	621 (64.9)	<0.001
Azotemia (%)	5847 (83.6)	5053 (83.7)	794 (83.0)	0.594
Hypervolemia (%)	2630 (37.6)	2266 (37.5)	364 (38.0)	0.797
Hyperkalemia (%)	1534 (21.9)	1194 (19.8)	340 (35.5)	<0.001
Number of indications (mean (SD))	2.93 (1.02)	2.93 (0.99)	2.92 (1.20)	0.935
Organ failures				
Mechanical ventilation (%)	5129 (73.3)	4589 (76.0)	540 (56.4)	<0.001
Vasopressors (%)	4891 (69.9)	4416 (73.2)	475 (49.6)	<0.001
Additional failing organs (mean (SD))	2.03 (1.27)	2.09 (1.25)	1.63 (1.32)	<0.001
RRT modality (%)				<0.001
SLED	3094 (44.3)	2909 (48.3)	185 (19.4)	
IHD	2389 (34.2)	1909 (31.7)	480 (50.3)	
SCHD	1398 (20.0)	1147 (19.0)	251 (26.3)	
PD	103 (1.5)	64 (1.1)	39 (4.1)	
Socioeconomic indicators				
Gini (mean (SD))	0.47 (0.05)	0.48 (0.05)	0.45 (0.05)	<0.001
HDIM - Global (mean (SD))	0.84 (0.09)	0.85 (0.08)	0.77 (0.08)	<0.001
HDIM - Income (mean (SD))	0.85 (0.12)	0.86 (0.11)	0.76 (0.09)	<0.001
HDIM - Longevity (mean (SD))	0.89 (0.05)	0.90 (0.05)	0.85 (0.05)	<0.001
HDIM - Education (mean (SD))	0.79 (0.10)	0.80 (0.10)	0.71 (0.09)	<0.001
Income (mean (SD))	2224.57 (1717.40)	2395.71 (1743.41)	1145.15 (1016.36)	<0.001
Outcome (%)				<0.001
Mortality	4804 (68.7)	4235 (70.2)	569 (59.5)	
Discharged on chronic dialysis	484 (6.9)	403 (6.7)	81 (8.5)	
Unknown	295 (4.2)	241 (4.0)	54 (5.6)	
Partial recovery	831 (11.9)	640 (10.6)	191 (20.0)	
Total recovery	579 (8.3)	517 (8.6)	62 (6.5)	

AKI: acute kidney injury; ICU: Intensive care unit; CRS: cardiorenal syndrome; RRT: renal replacement therapy; SLED: sustained low-efficiency dialysis; HD: intermittent hemodialysis; SCHD: slow-continuous hemodialysis; PD: peritoneal dialysis, HDIM: human development index (municipality); SD: standard deviation.

eTable 5. Survival according to a frailty gamma Cox regression in the large hospitals' cohort

		all	HR (univariable), p	HR (multivariable), p
Age	Mean (SD)	67.4 (20.1)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)	1.01 (1.01–1.01, p < 0.001)
Gender	Female	3123 (100.0)	-	-
	Male	3870 (100.0)	0.90 (0.85–0.95, p < 0.001)	0.93 (0.87–0.98, p = 0.008)
Ethnicity	White	5904 (100.0)	-	-
	Nonwhite	1089 (100.0)	0.92 (0.85–1.00, p = 0.055)	1.03 (0.95–1.13, p = 0.449)
Hospital governance	Private	6036 (100.0)	-	-
	Public	957 (100.0)	0.94 (0.86–1.03, p = 0.188)	1.05 (0.82–1.35, p = 0.698)
AKI phenotype I	Acute	4772 (100.0)	-	-
	Acute-on-chronic kidney disease	2221 (100.0)	0.74 (0.69–0.79, p < 0.001)	0.84 (0.79–0.90, p < 0.001)
AKI phenotype II	Hospital-acquired	5025 (100.0)	-	-
	Community-acquired	1968 (100.0)	0.66 (0.62–0.71, p < 0.001)	0.86 (0.80–0.93, p < 0.001)
AKI phenotype III	Nonseptic AKI	4181 (100.0)	-	-
	Septic AKI	2812 (100.0)	1.31 (1.24–1.39, p < 0.001)	1.16 (1.09–1.23, p < 0.001)
AKI phenotype IV	Nonoliguric AKI	1768 (100.0)	-	-
	Oliguric AKI	5225 (100.0)	1.75 (1.63–1.88, p < 0.001)	1.43 (1.33–1.54, p < 0.001)
Number of organ failures (per-organ)	Mean (SD)	2.0 (1.3)	1.39 (1.35–1.42, p < 0.001)	1.35 (1.32–1.39, p < 0.001)
Charlson score (per-point)	Mean (SD)	2.0 (0.9)	1.04 (1.01–1.08, p = 0.009)	1.03 (1.00–1.07, p = 0.078)
Human development Index	Low	1600 (100.0)	-	-
	High	5393 (100.0)	1.10 (1.03–1.18, p = 0.007)	0.99 (0.89–1.09, p = 0.798)
Income	Low	2334 (100.0)	-	-
	High	4659 (100.0)	1.10 (1.04–1.17, p = 0.001)	1.02 (0.92–1.12, p = 0.707)
Gini index	(0.29, 0.45)	2933 (100.0)	-	-
	(0.45, 0.49)	1875 (100.0)	1.03 (0.96–1.11, p = 0.393)	1.02 (0.95–1.10, p = 0.580)
	(0.49, 0.63)	2185 (100.0)	1.11 (1.04–1.19, p = 0.002)	0.98 (0.91–1.06, p = 0.597)
Frailty (hospital)			-	-

AKI: acute kidney injury; SD: standard deviation,

eTable 6. Discharge outcomes among survivors, stratified by hospital administration and socioeconomic indicators.

a) Stratified by hospital administration							
	All (n = 4415)	Private (n = 3995)	Public (n = 420)	p value			
Dialysis dependence	1034 (23.4)	945 (23.7)	89 (21.2)	<0.001			
Partial recovery	1416 (32.1)	1210 (30.3)	206 (49.0)				
Complete recovery	1179 (26.7)	1112 (27.8)	67 (16.0)				
Unknown	786 (17.8)	728 (18.2)	58 (13.8)				
b) Stratified by socioeconomic indicators							
		Overall	Dialysis dependence	Partial recovery	Complete recovery	Unknown	p value
n (%)		4415 (100)	1034 (23.4)	1416 (32.1)	1179 (26.7)	786 (17.8)	
HDIM (mean (SD))		0.82 (0.09)	0.82 (0.09)	0.82 (0.09)	0.83 (0.09)	0.83 (0.09)	0.053
Income (%)	Low	1841 (41.7)	450 (43.5)	602 (42.5)	459 (38.9)	330 (42.0)	0.136
	High	2574 (58.3)	584 (56.5)	814 (57.5)	720 (61.1)	456 (58.0)	
Gini Index (%)	(0.29, 0.44)	1657 (37.5)	416 (40.2)	519 (36.7)	428 (36.3)	294 (37.4)	0.362
	(0.44, 0.48)	1415 (32.0)	329 (31.8)	448 (31.6)	379 (32.1)	259 (33.0)	
	(0.48, 0.63)	1343 (30.4)	289 (27.9)	449 (31.7)	372 (31.6)	233 (29.6)	

HDIM: human development index (municipality); SD: standard deviation.