

Sepse relacionada a injúria renal aguda: Uma revisão de literatura

Sepsis related to acute kidney injury: A literature review

Sepsis relacionada con la lesión renal aguda: Una revisión de la literatura

Recebido: 25/11/2024 | Revisado: 07/12/2024 | Aceitado: 08/12/2024 | Publicado: 11/12/2024

Willian Júnio Rodrigues Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8091-458X>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: willianjuniorm@unipam.edu.br

Talita Marques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2834-410X>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: talitams@unipam.edu.br

Ana Cláudia de Brito Ledo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8919-2771>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: anacleledo@unipam.edu.br

Victor Augusto Vaz Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3564-9186>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: victorvaz@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: Sepsis é uma disfunção orgânica causada a partir de uma resposta a uma infecção, um dos órgãos mais afetados é o rim, causando injúria renal aguda (IRA). O objetivo deste estudo é relacionar as evidências mais recentes de compreensão da fisiopatologia e do uso de biomarcadores de sepsis relacionada a injúria renal aguda. **Metodologia:** Essa pesquisa é uma revisão narrativa de literatura, que buscou abordar a injúria renal aguda na sepsis. A pesquisa usou as bases de dados Scielo, PubMed MEDLINE e LILACS, com as palavras chaves “sepsis” e “injúria renal aguda”. **Resultado e Discussão:** Destaca-se uma discussão indicando que a IRA induzida pela sepsis leva em consideração critérios como de sepsis da Surviving Sepsis Campaign e os de IRA da KDIGO. Biomarcadores são importantes quando há IRA relacionada à sepsis. O seu diagnóstico é feito por meio de ferramentas como o SOFA, SIRS e NEWS, porém o qSOFA não é mais utilizado nessa identificação. O tratamento é feito com antibióticos de amplo espectro, com cautela no uso de agentes nefrotóxicos, e norepinefrina como vasopressor de primeira linha. **Conclusão:** Entende-se, portanto, que por meio desse estudo foi possível compreender mais sobre a fisiopatologia da sepsis relacionada a injúria renal aguda, sendo prevalente a inflamação como fator essencial para a IRA. Ademais, ainda há uma prevalência de pessoas que necessitam de hemodiálise ou substituição renal após sepsis com injúria renal aguda, tornando evidente a necessidade de estudo e capacitação dos profissionais da área.

Palavras-chave: Sepsis; Injúria renal aguda; Rim.

Abstract

Introduction: Sepsis is an organic dysfunction caused by a response to an infection, one of the most affected organs is the kidney, causing acute kidney injury (AKI). The aim of this study is to relate the most recent evidence of understanding the pathophysiology and use of biomarkers of sepsis related to acute kidney injury. **Methodology:** This research is a narrative review of the literature, which sought to address acute kidney injury in sepsis. The research used the Scielo, PubMed MEDLINE and LILACS databases, with the keywords “sepsis” and “acute kidney injury”. **Results and Discussion:** A discussion stands out indicating that sepsis-induced AKI takes into account criteria such as sepsis from the Surviving Sepsis Campaign and those of AKI from KDIGO. Biomarkers are important when there is AKI related to sepsis. Its diagnosis is made through tools such as SOFA, SIRS and NEWS, but qSOFA is no longer used in this identification. Treatment is with broad-spectrum antibiotics, with caution in the use of nephrotoxic agents, and norepinephrine as a first-line vasopressor. **Conclusion:** It is understood, therefore, that through this study it was possible to understand more about the pathophysiology of sepsis related to acute kidney injury, with inflammation being prevalent as an essential factor for AKI. Furthermore, there is still a prevalence of people who require hemodialysis or renal replacement after sepsis with acute kidney injury, making evident the need for study and training of professionals in the area.

Keywords: Sepsis; Acute kidney injury; Kidney.

Resumen

Introducción: La sepsis es una disfunción orgánica causada por una respuesta a una infección, uno de los órganos más afectados es el riñón, provocando lesión renal aguda (IRA). El objetivo de este estudio es relacionar la evidencia más reciente para comprender la fisiopatología y el uso de biomarcadores de sepsis relacionados con la lesión renal aguda. **Metodología:** Esta investigación es una revisión narrativa de la literatura, que buscó abordar la lesión renal aguda en la sepsis. La búsqueda utilizó las bases de datos Scielo, PubMed MEDLINE y LILACS, con las palabras clave “sepsis” y “acute renal lesion”. **Resultado y Discusión:** Se destaca una discusión que indica que la IRA inducida por sepsis tiene en cuenta criterios como la sepsis de Surviving Sepsis Campaign y la IRA de KDIGO. Los biomarcadores son importantes cuando hay IRA relacionada con sepsis. Su diagnóstico se realiza mediante herramientas como SOFA, SIRS y NEWS, pero qSOFA ya no se utiliza en esta identificación. El tratamiento es con antibióticos de amplio espectro, con precaución en el uso de agentes nefrotóxicos y noradrenalina como vasopresor de primera línea. **Conclusión:** Se entiende, por tanto, que a través de este estudio fue posible comprender más sobre la fisiopatología de la sepsis relacionada con la lesión renal aguda, siendo prevalente la inflamación como factor esencial para la IRA. Además, aún existe prevalencia de personas que requieren hemodiálisis o reemplazo renal luego de sepsis con daño renal agudo, lo que evidencia la necesidad de estudio y capacitación de profesionales en el área.

Palabras clave: Sepsis; Lesión renal aguda; Riñón.

1. Introdução

Sepse é definida como uma disfunção orgânica causada a partir de uma resposta adversa a uma infecção (Xie et al., 2021). Choque séptico é definido como uma sepse que requer o uso de vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) de pelo menos 65 mmHg junto com níveis soro lactato de pelo menos 2 mmol/L na ausência de hipovolemia. O choque séptico está relacionado com uma mortalidade de mais de 40% (Kounatidis et al., 2024). Com o aumento da incidência da sepse nos últimos anos, há um aumento também de suas morbidades, dentre elas cardíacas, renais, pulmonar e disfunções do sistema nervoso central (Balkrishna et al., 2023).

Um dos órgãos mais frequentemente afetados é o rim, ocasionando injúria renal aguda (IRA), que é relacionada com cerca de 50% dos casos de sepse como causa (Harris & Umberger, 2020). Essa injúria renal é definida pelo Kidney Diseases Initiative Global Outcomes (KDIGO) como uma queda na redução da urina para menos de 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas, aumento da creatinina sérica de 26,52µmol/L em 48 horas ou aumento da creatinina sérica de 1,5 vezes em relação ao valor base nos 7 dias anteriores (Somaili, 2022).

Embora a fisiopatologia da sepse relacionada com a IRA não seja completamente conhecida, vários mecanismos, incluindo inflamação, ativação complemento, disfunção mitocondrial e disfunção micro circulatória contribuem para essa injúria. (Zarbock et al., 2024). Devido a relação próxima entre IRA e sepse, alguns pesquisadores sugerem o uso de IRA como sinal inicial de sepse. Nesse contexto, ainda que nos últimos anos houve um avanço nas terapias de injúria renal, como o tratamento de substituição renal, os resultados dos pacientes foram limitados nas últimas décadas. (Chang et al., 2022) Mesmo com a sobrevivência desses pacientes na fase aguda, a prevalência de doença renal crônica (DRC) está aumentando (Li et. Al, 2023). Cerca de 15 a 20% dos pacientes com IRA irão progredir para DRC e até mesmo desenvolver doença renal em estágio terminal (He et al., 2022).

Sendo assim, o presente estudo objetiva relacionar as evidências mais recentes de compreensão da fisiopatologia e do uso de biomarcadores de sepse relacionada à injúria renal aguda. Esse artigo estabelecer-se-á como base para futuros estudos.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou discutir acerca da injúria renal aguda na sepse. Nesse contexto, um projeto de pesquisa só pode ser bem elaborado a partir do momento em que há um problema bem formulado, objetivos bem determinados, bem como sua coleta e análise dos dados (Echer, 2001). Os propósitos de uma

revisão de literatura se concentram em: delimitar o problema, procurar novas linhas de investigação, evitar abordagens que se mostraram com resultados pouco significativos ou prejudiciais, adquirir novas perspectivas metodológicas e identificação para futuras investigações a respeito do tema (Bento, 2012).

2.2 Estratégia de busca

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se uma pergunta simples e objetiva: “Como está o manejo da injúria renal aguda associada a sepse?”

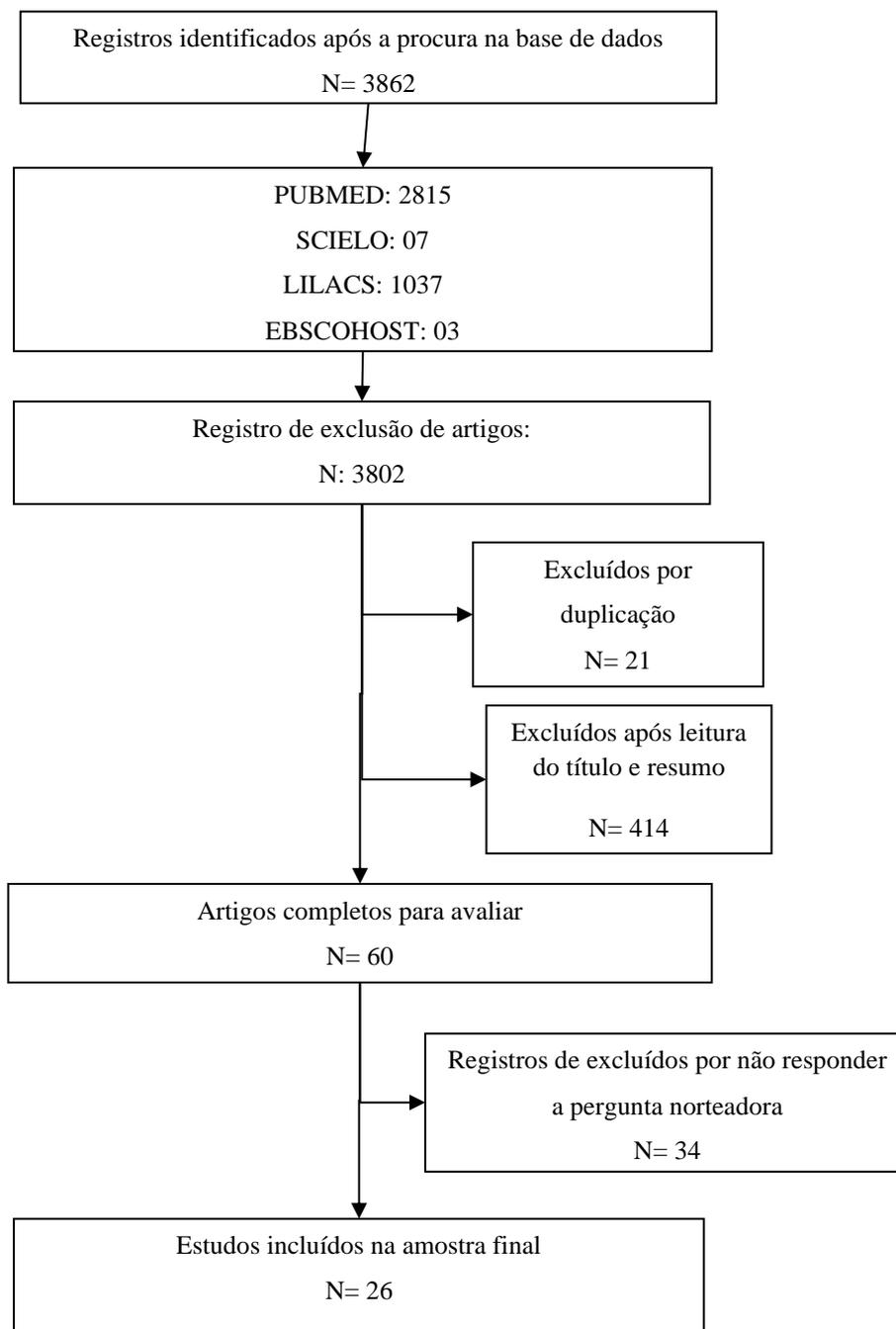
A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Ebscohost, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), no mês de maio de 2024.

Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “sepse” e “injúria renal aguda”. Para o cruzamento das palavras chave de mesmo idioma utilizou-se o operador booleano “and”.

2.3 Critérios de seleção

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2019 a 2024, em inglês e português. A estratégia utilizada para a seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Destes, 21 artigos foram excluídos por duplicação e 414 foram removidos após leitura do título e do resumo. Logo após, houve a leitura de artigos completos para avaliação e nessa etapa 34 artigos foram removidos por não responder a pergunta norteadora Assim, totalizaram-se 26 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados, dos últimos 6 anos para os idiomas de línguas portuguesa e inglesa. Foi apresentado na figura 1 a esquematização do processo de seleção

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos contidos na revisão de literatura.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

3. Resultados e Discussão

Não existe uma definição específica para injúria renal aguda induzida por sepse, mas é proposto que tenha ao mesmo tempo a presença do critério de sepse, preconizado pelo critério de Sepsis-3, e o critério de injúria renal aguda, caracterizado pela KDIGO (Zarbock et al., 2023). É importante a confirmação de diagnóstico de sepse logo em seu início, pois é indicado pela literatura que há uma possível diminuição de cerca de 16% da taxa de mortalidade de sepse quando é tratada nas primeiras seis horas sequenciais ao seu diagnóstico (Pires et al., 2020).

3.1 Fisiopatologia

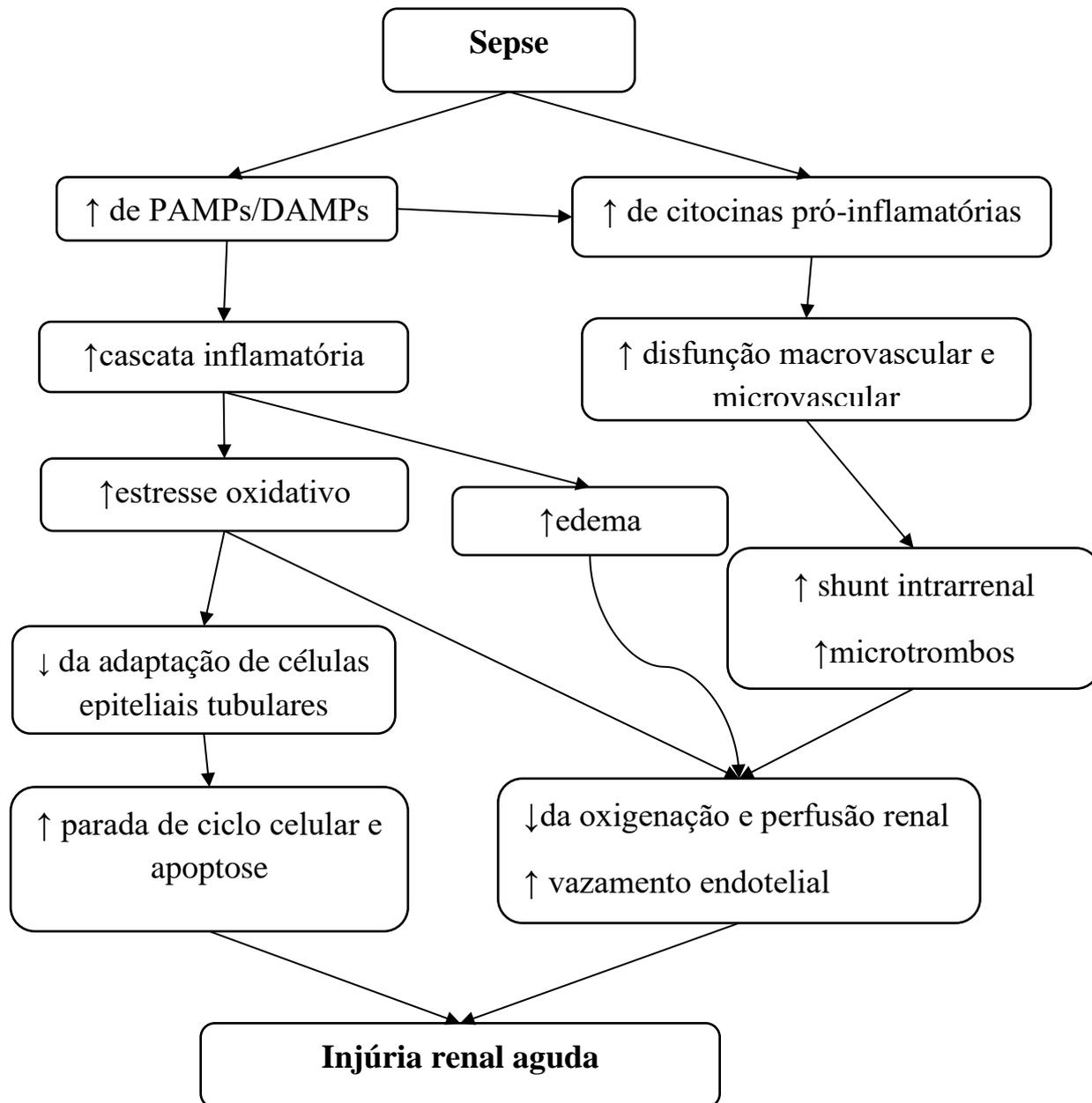
O mecanismo de fisiopatologia não foi completamente elucidado, porém, a cascata inflamatória prejudicial da sepse realiza um papel importante na IRA. É evidente que a mortalidade de pessoas com injúria renal aguda é significativamente maior por essa causa do que por outras etiologias de IRA. O novo conceito fisiopatológico afirma que há o envolvimento de vários mecanismos, como inflamação dos néfrons, comprometimento glomerular devido a lesão de isquemia-reperfusão, estresse devido a oxidação e hipóxia, dano tubular devido a quimiocinas e citocinas e apoptose mesenquimal, diferentemente do que se afirmava antigamente, que a hipoperfusão tecidual acarretava a uma necrose tubular aguda (Balkrishna et al., 2023).

Foi representado na Figura 2 que o processo inflamatório é um componente essencial e os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) e os padrões moleculares associado ao dano (DAMPs) são liberados no espaço intravascular e ligados a receptores como os Toll-like (TLR) na superfície de células imunes, especialmente TLR-2 e TLR-4 que também estão localizados nas células epiteliais tubulares nos rins. A ativação desses receptores acarreta em um processo de cascata inflamatória, caracterizada principalmente pela liberação de citocinas pró inflamatórias, como a interleucina 1 alfa, interleucina 6, interleucina 8 e TNF alfa (Kounatidis et al., 2024; Chang et al., 2022). Simultaneamente, há a presença da ativação do sistema complemento e espécies reativas de oxigênio. Também tem um papel importante nas respostas inflamatórias durante condições sépticas, a ligação de nucleotídeos da proteína 3 do receptor semelhante ao domínio de oligomerização (NLRP3) inflamassoma, que é um sensor de PAMPs e DAMPs (He et al., 2022).

A presença disfunção microvascular sistêmicas manifestada na sepse enquanto uma diminuição dos capilares com fluxo contínuo, um aumento na quantidade de capilares com fluxo ausente ou intermitente e um aumento no fluxo de distribuição sanguínea, que também ocorre a nível da microvasculatura peritubulares antes de ocorrer alterações no fluxo sanguíneo renal e a creatinina aumenta. Em estudos realizados com animais, o aumento da produção de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio ocorreram nas células epiteliais tubulares, adjacentes aos capilares com fluxo intermitente ou interrompido (Zarbock et al., 2024). Dano a células epiteliais tubulares podem ocorrer relacionadas aos TLRs, com destaque ao receptor tipo 2 e tipo 4, que ativam o fator nuclear kappa B, liberando citocinas pró inflamatórias e espécies reativas de oxigênios e dano mitocondrial. E embora esses fatores agravem o dano às células epiteliais tubulares, não foi observado em pacientes morrendo a presença de necrose tubular aguda. A autofagia é encontrada próximo a essas células (He et al., 2022).

Autofagia é um processo que pode ter papel protetores ou prejudiciais durante a sepse. No rim, é evidenciado pela maior parte da literatura que a autofagia apresenta um papel renoprotetor na injúria renal aguda associada à sepse, regulando as células epiteliais tubulares. Por um lado, a injúria renal pode causar uma tempestade de citocinas inflamatórias, o qual as autofagias tem um papel de inibir a IRA, focando em corpos inflamatórios para regular a infecção e prevenir doenças renais. Na via contrária, a autofagia pode ativar reações do interferon tipo 1 e promover secreções de interleucina 1b (Wei et al., 2023).

Figura 2 - Descrição do processo fisiopatológico da sepse induzindo a injúria renal aguda.



Fonte: Figura adaptada de Chang, Yu-Ming et al. (2022)

3.2 Diagnóstico e tratamento

Inicialmente, o diagnóstico de sepse deve ser confirmado. Segundo o Surviving Sepsis Campaign, há ferramentas como critérios da Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), Escore Nacional de Alerta Precoce (NEWS), Escore Alerta Precoce Modificado (MEWS), apresentado na Figura 3. Atualmente é contra indicado o uso do escore Avaliação Sequencial de Disfunção Orgânica Rápida (qSOFA) para diagnóstico de sepse (Evans et al., 2021).

A literatura sugere que pessoas com idade acima de 70 anos, por possuírem outras comorbidades e o uso de medicamentos nefrotóxicos as tornam mais sujeitas ao desenvolvimento de IRA (Bernichel & Meneguini., 2020).

Um estudo de coorte recente evidenciou o red cell distribution width (RDW) enquanto um biomarcador independente em pacientes com sepse relacionada a IRA. Foi estimado que a cada 1% do aumento do valor de RDW equivale a um risco de 16% de contrair essa condição clínica. (Ramires et al., 2022). A literatura recente indica que o lactato sérico e quinurenina podem ser utilizados como biomarcadores preditivos para diagnóstico e recuperação de sepse associada a IRA (Kwak et al., 2023). Além disso, também é demonstrado que os níveis de biomarcadores TIMP2 e IGFP7 elevados após receber ressuscitação volêmica estão relacionados com um risco aumentado de progressão de IRA grave (Legrand et al., 2024).

A cistatina C em pacientes críticos é aumentada antes da creatinina sérica. Além disso, vários estudos encontraram que os níveis de interleucina-18 na urina podem ser detectados em pacientes com sepse relacionada a IRA de 4 a 6 horas, enquanto mudanças na creatinina sérica demoram de 2 a 3 dias (Wei et al., 2023).

A primeira etapa para tratamento de sepse é pelo uso de antibióticos de amplo espectro, de acordo com o micróbio epidemiologicamente provável (Petejova et al., 2020). Evidências sugerem que o atraso na administração de antibióticos piora o prognóstico. Culturas de bactérias são prioridades, mas não devem atrasar a administração do medicamento. A redução do uso de antimicrobianos é uma prioridade diária, porque sua exposição prolongada pode acarretar toxicidade medicamentosa e resistência antimicrobiana (Patel et al., 2022). Entretanto, certos agentes nefrotóxicos envolvidos no tratamento, como os aminoglicosídeos, vancomicina em combinação com piperacilina+tazobactam devem ser utilizados com cautela para prevenir lesão renal (Peerapornratana et al., 2019).

Segundo o Surviving Sepsis Campaign, em caso de choque séptico, o vasopressor de primeira linha é a norepinefrina. A norepinefrina é um vasoconstritor venoso e arterial agonista alfa e que proporciona inotropismo via ativação de receptor B1. A vasopressina em baixa dose é um vasopressor de segunda linha. Ela estimula receptores V1a e preferencialmente provoca vasoconstrição na artéria renal eferente, que pode manter a taxa de filtração glomerular na sepse, porém a sua evidência de benefício renal segundo a literatura ainda é mista (Patel et al., 2022).

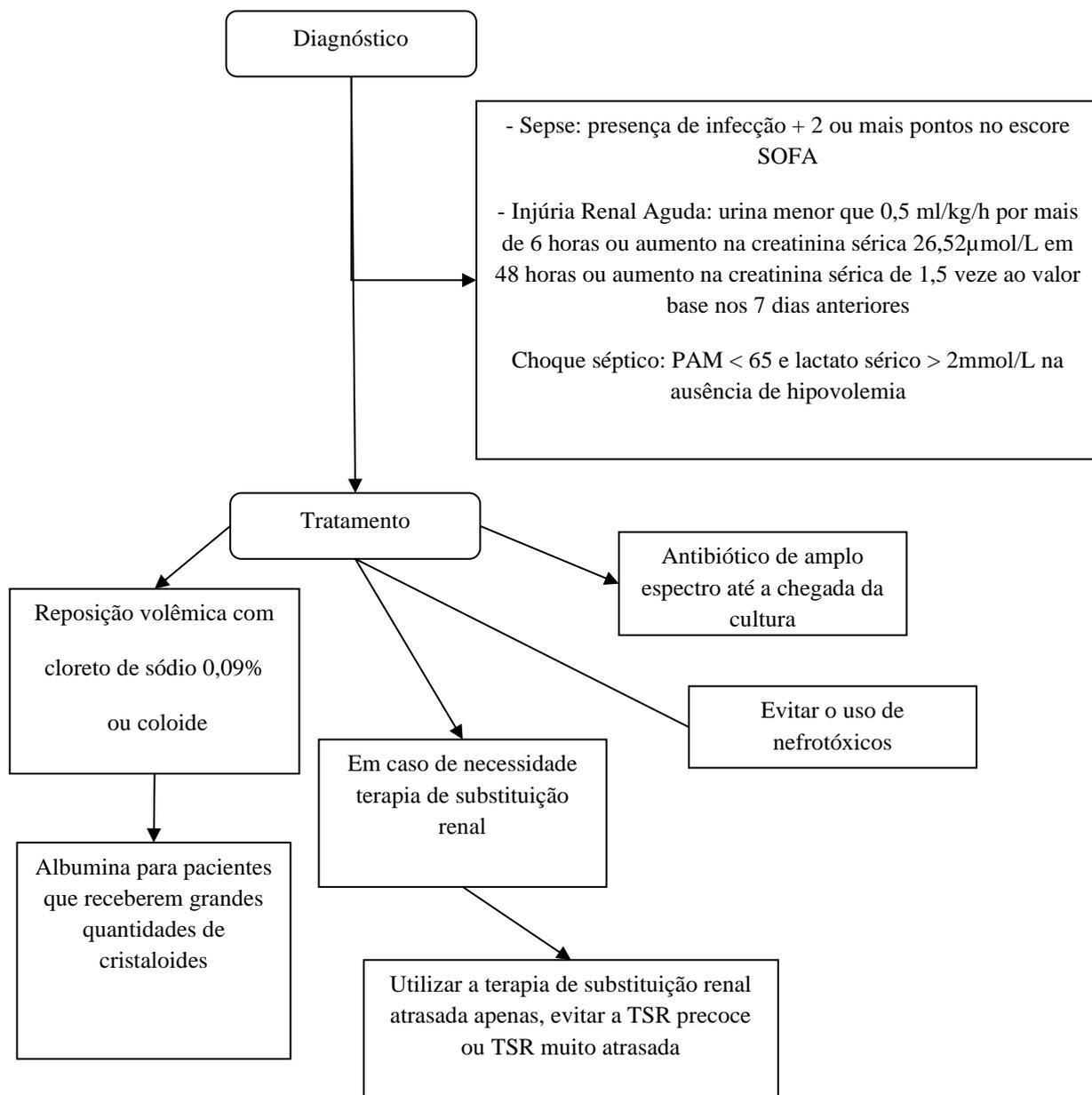
A escolha de qual fluido para reposição volêmica deve ser utilizado, como cristalóide de cloreto de sódio 0,9% ou coloide depende de vários parâmetros. Na sepse relacionada a IRA inicial é preferencial que seja uma administração de fluidos mais agressiva, enquanto a preocupação para a sepse relacionada a IRA tardia a preocupação é a sobrecarga de fluidos (Kounatidis et al., 2024). A Surviving Sepsis de 2021 recomenda que seja reservado albumina para pacientes que receberam grandes quantidades de cristalóides e precisam de mais, estabilizando melhor esses pacientes, porque a sepse induz lesão ao glicocálix, ocasionando maior vazamento capilar (Patel et al., 2022). O uso profilático de diuréticos, especificamente a furosemida, para prevenção de IRA foi evidenciada sem sucesso e potencialmente prejudicial em pacientes críticos. (Poston et al., 2019). Acredita-se que os diuréticos de alça se liguem a antígenos no rim ou atuem como antígenos que são então depositados no interstício, induzindo nefrite intersticial aguda (Kim et al., 2022). Além disso, o uso desses medicamentos não atenua a IRA depois de estabelecida (Zarbock et al., 2024). O uso de diuréticos de alça pode ajudar a controlar o equilíbrio de fluidos em pacientes poliúricos (Ronco et al., 2019).

É estimado que cerca de 15 a 20% dos pacientes com sepse associada a IRA necessitem de terapia de substituição renal (TSR) (Ramires et al., 2022). Estudos recentes mostraram que atrasar a TSR pode permitir a recuperação renal, permitindo a possibilidade de não precisar do uso desse recurso (Fonseca et al., 2020). Não foi evidenciado em estudos que o início precoce da terapia de substituição renal trás vantagens, não houve redução de mortalidade nos 90 dias seguintes, nem redução do número de dias em unidades de terapia intensiva em pacientes com injúria renal aguda. Enquanto isso, é mostrado que o início muito tardio da TSR pode estar associado a um dano potencial, com um aumento na mortalidade dos 60 dias seguintes em pacientes com IRA (Patel & Egodage, 2024).

Em uma análise do Standard versus Accelerated Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARTR-AKI), o uso da terapia contínua de substituição renal comparado a hemodiálise intermitente está associado a uma diminuição no risco

de morte e dependência a TSR nos próximos 90 dias. (Wald et al., 2023). Os desfechos a longo prazo relacionados a IRA induzida por sepse variam, desde a recuperação completa, até a dependência completa da TSR, o tratamento cedo é essencial para prevenir danos debilitantes ao paciente.

Figura 3 - Descrição do processo de identificação e tratamento da sepse relacionada a injúria renal aguda.



4. Conclusão

Este estudo proporciona uma compreensão da fisiopatologia e do uso de biomarcadores de sepse relacionada à injúria renal aguda, visto que, definiu-se que a inflamação é o primeiro fator essencial para a injúria renal aguda. Identificou-se que a inflamação, mediada por padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) e ao dano (DAMPs), é um fator essencial na injúria renal aguda. Associado a isso, temos ainda receptores e citocinas pró inflamatórias sendo liberados e corroborando com o agravamento da sepse. Em seguida, percebe-se uma disfunção micro e macrovascular sistêmica associada a uma diminuição

dos capilares com fluxo contínuo que ocorrem na sepse, causando lesão nos vasos importantes. Além disso, as células epiteliais tubulares também sofrem danos, ocasionando assim, a injúria renal aguda.

Como já apresentado ao longo do trabalho, após diagnóstico confirmado a partir de exames físicos, laboratoriais e ferramentas autorizadas pelo Ministério da Saúde, inicia-se o tratamento com antibiótico de amplo espectro até o resultado da cultura de bactérias, momento que o antibiótico deve ser adequado ao caso do paciente. Concomitante a isso, utiliza-se da norepinefrina como vasoconstritor de preferência para manter a taxa de filtração glomerular na sepse, sendo feita também a reposição volêmica.

Neste sentido, nota-se ainda uma grande prevalência de pessoas que obtiveram a sepse com injúria renal aguda e necessitam de terapia de substituição renal ou hemodiálise. Sendo assim, recomenda-se que os profissionais de saúde utilizem este estudo como uma ferramenta para aprimorar suas habilidades no diagnóstico precoce e tratamento eficaz da sepse, visando a prevenção de danos renais irreversíveis e redução da mortalidade.

Referências

- Balkrishna, A., Sinha, S., Kumar, A., Arya, V., Gautam, A. K., Valis, M., Kuca, K., Kumar, D., & Amarowicz, R. (2023). Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115183>
- Bento, A. V. (2012). Como fazer uma revisão de literatura: considerações teóricas e práticas. *Revista JÁ*, 65, 42-44. https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5664211/mod_forum/intro/Como%20fazer%20uma%20revis%C3%A3o%20da%20literatura.pdf?time=1584711916950
- Bernichel, C. R. & Meneguim S. (2020). Fatores de risco para injúria renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta paulista de enfermagem*, 33, 1-8. <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2020AO0064>
- Chang, Y.-M., Chou, Y.-T., Kan, W.-C., & Shiao, C.-C. (2022). Sepsis and acute kidney injury: A review focusing on the bidirectional interplay. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9159. <https://doi.org/10.3390/ijms23169159>
- Echer, I. C. (2001). A revisão de literatura na construção do trabalho científico. *Revista gaúcha de enfermagem*. 22(2), 5-20. <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/23470>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock (2021). *Critical care medicine*, 49(11), e1063–e1143. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
- Fonseca, J. A., Gameiro, J., Marques, F., & Lopes, J. A. (2020). Timing of initiation of renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1413. <https://doi.org/10.3390/jcm9051413>
- Harris, P. L., & Umberger, R. A. (2020). Long-term renal outcomes in adults with sepsis-induced acute kidney injury. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 39(5), 259–268. <https://doi.org/10.1097/dcc.0000000000000432>
- He, F.-F., Wang, Y.-M., Chen, Y.-Y., Huang, W., Li, Z.-Q., & Zhang, C. (2022). Sepsis-induced AKI: From pathogenesis to therapeutic approaches. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 981578. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.981578>
- Kim, J. Y., Yee, J., Yoon, H. Y., Han, J. M., & Gwak, H. S. (2022). Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 88(9), 3977–3989. <https://doi.org/10.1111/bcp.15429>
- Kounatidis, D., Vallianou, N. G., Psallida, S., Panagopoulos, F., Margellou, E., Tsilingiris, D., Karampela, I., Stratigou, T., & Dalamaga, M. (2024). Sepsis-associated acute kidney injury: Where are we now? *Medicina*, 60(3), 434. <https://doi.org/10.3390/medicina60030434>
- Kwak, S. H., Ahn, S., Shin, M. H., Leem, A. Y., Lee, S. H., Chung, K., Kim, Y. S., Lee, S. Y., & Park, M. S. (2023). Identification of biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury and prediction of renal recovery in the intensive care unit. *Yonsei Medical Journal*, 64(3), 181–190. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0324>
- Legrand, M., Bagshaw, S. M., Bhatraju, P. K., Azra Bihorac, Caniglia, E., Khanna, A. K., Kellum, J. A., Koyner, J., Harhay, M. O., Zampieri, F. G., Zarbock, A., Chung, K., Liu, K., Mehta, R., Pickkers, P., Ryan, A., Bernholz, J., Dember, L., Gallagher, M., & Rossignol, P. (2024). Sepsis-associated acute kidney injury: Recent advances in enrichment strategies, sub-phenotyping and clinical trials. *Critical Care*, 28(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04877-4>
- Li, J. C., Wang, L. J., Feng, F., Chen, T. T., Shi, W. G., & Liu, L. P. (2023). Role of heparanase in sepsis-related acute kidney injury (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 26(2), 379. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12078>
- Patel, P. P. & Egodage, T. (2024). Failing kidneys: renal replacement therapies in the ICU. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 9(Suppl 2), e001381. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2024-001381>

- Patel, S., Puri, N., & Dellinger, R. P. (2022). Sepsis management for the nephrologist. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(6), 880-889. <https://doi.org/10.2215/CJN.14381121>
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, Prevention and Treatment. *Kidney International*, 96(5), 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- Petejova, N., Martinek, A., Zadrazil, J., Kanova, M., Klementa, V., Sigutova, R., Kacirova, I., Hrabovsky, V., Svagera, Z., & Stejskal, D. (2020). Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents—pathophysiology and biomarkers—a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7115. <https://doi.org/10.3390/ijms21197115>
- Pires, B. C., Carvalho, N. M. S. de, Lopes, J. R., Azevedo, G. A. & Silva, K. L. (2020). Injúria renal aguda durante sepse grave em ambiente hospitalar. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(5), 13557-13564. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-177>
- Poston, J. T., & Koyner, J. L. (2019). Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 364, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- Ramires, M. L. V., Leite, M. F. B., Lo, D. Z. Y., da Silveira, L. B., Ferraz, L. J. R., Pardini, A., Sakashita, A. M., Kondo, A. T., Olivato, G. B., Durão, M. de S., Rodrigues, A. M., Chiloff, D. M., de Almeida, D. C., & Goes, M. A. (n.d.). Relation between red blood cell distribution width and acute kidney injury in patients with sepsis. *Einstein*, 20, eAO6828. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022AO6828
- Ronco, C., Bellomo, R., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury. *The Lancet*, 394(10212), 1949-1964. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32563-2)
- Somaili M. (2022). Early versus delayed strategies for renal replacement therapy initiation in adult patients with severe acute kidney injury complicating septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 33(3), 449-486. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.385969>
- Wald, R., Gaudry, S., da Costa, B. R., Adhikari, N. K. J., Bellomo, R., Du, B., Gallagher, M. P., Hoste, E. A., Lamontagne, F., Joannidis, M., Liu, K. D., McAuley, D. F., McGuinness, S. P., Nichol, A. D., Ostermann, M., Palevsky, P. M., Qiu, H., Pettilä, V., Schneider, A. G., Smith, O. M., ... STARRT-AKI Investigators (2023). Initiation of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in critically ill patients with severe acute kidney injury: a secondary analysis of STARRT-AKI trial. *Intensive care medicine*, 49(11), 1305-1316. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07211-8>
- Wei, W., Zhao, Y., Zhang, Y., Shou, S., & Jin, H. (2023). The early diagnosis and pathogenic mechanisms of sepsis-related acute kidney injury. *Open Life Sciences*, 18(1), 20220700. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0700>
- Xie, Y., Huang, P., Zhang, J., Tian, R., Jin, W., Xie, H., Du, J., Zhou, Z., & Wang, R. (2021). Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4159-4173. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1855>
- Zarbock, A., Koyner, J. L., Gomez, H., Pickkers, P., Forni, L., Nadim, M. K., Bell, S., Joannidis, M., Kashani, K., Pannu, N., Meersch, M., Reis, T., Rimmelé, T., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cantaluppi, V., Deep, A., Rosa, S. De, Fernandez-Perez, X., & usain-Syed, F. (2024). Sepsis-associated acute kidney injury - treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 39(1), 26-35. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad142>
- Zarbock, A., Nadim, M. K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., Pannu, N., Meersch, M., Reis, T., Rimmelé, T., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cantaluppi, V., Deep, A., de Rosa, S., Perez-Fernandez, X., Husain-Syed, F., ... Forni, L. G. (2023). Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nature Reviews. Nephrology*, 19(19). <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>