



Manejo Clínico da Doença Renal Crônica Agudizada: Uma Revisão Integrativa

Giulliana de Almeida Torres Capitani



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p921-936>

Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 09 de Dezembro

RESUMO

A exacerbação aguda da Doença Renal Crônica (DRC), conhecida como \u201cdoença renal aguda sobre crônica\u201d (ACKD), é caracterizada por uma piora súbita da função renal em pacientes com DRC preexistente, frequentemente desencadeada por infecções, desidratação, medicamentos nefrotóxicos ou obstrução urinária. Este estudo, por meio de uma revisão integrativa, analisou evidências publicadas entre 2015 e 2023, com o objetivo de identificar estratégias de manejo eficazes para esses episódios. Os resultados mostram que ACKD é subnotificada e associada a fatores de risco como diabetes, doenças cardiovasculares e baixa albumina sérica. Complicações incluem lesões renais agudas, aumento do risco cardiovascular e mortalidade. Diretrizes como as da KDIGO recomendam intervenções como correção de desequilíbrios eletrolíticos, suspensão de medicamentos nefrotóxicos e uso de inibidores de ECA, ARBs e SGLT2, visando estabilizar a função renal e retardar a progressão da DRC. Conclui-se que a gestão eficaz da ACKD requer identificação precoce dos fatores precipitantes, abordagem multidisciplinar e protocolos padronizados, promovendo melhores desfechos clínicos e redução da morbimortalidade associada.

Palavras-chave: “doença renal crônica”, “agudização”, “manejo clínico”, “complicações renais” e “episódios agudos”.

Clinical Management of Acute-on-Chronic Kidney Disease: An Integrative Review

ABSTRACT

Acute Exacerbation of Chronic Kidney Disease (CKD), known as "acute-on-chronic kidney disease" (ACKD), is characterized by a sudden deterioration in renal function in patients with pre-existing CKD, often triggered by infections, dehydration, nephrotoxic medications, or urinary obstruction. This study, through an integrative review, analyzed evidence published between 2015 and 2023 to identify effective management strategies for these episodes. The results indicate that ACKD is underreported and associated with risk factors such as diabetes, cardiovascular diseases, and low serum albumin levels. Complications include acute kidney injuries, increased cardiovascular risk, and mortality. Guidelines such as those from KDIGO recommend interventions like correction of electrolyte imbalances, suspension of nephrotoxic medications, and the use of ACE inhibitors, ARBs, and SGLT2 inhibitors to stabilize renal function and slow CKD progression. It is concluded that the effective management of ACKD requires early identification of precipitating factors, a multidisciplinary approach, and standardized protocols, promoting better clinical outcomes and reducing associated morbidity and mortality.

Keywords: "chronic kidney disease," "exacerbation," "clinical management," "renal complications," and "acute episodes."

Instituição afiliada – Unesp - Universidade Estadual Paulista

Autor correspondente: *Giulliana de Almeida Torres Capitani* giullianatorres@outlook.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A exacerbação aguda da doença renal crônica (DRC) não é um termo amplamente reconhecido na literatura médica, pois a DRC é geralmente uma condição progressiva e crônica. No entanto, episódios agudos que pioram a função renal em pacientes com DRC podem ocorrer, muitas vezes devido a fatores como infecções, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos ou obstrução urinária. A gestão clínica desses episódios agudos em pacientes com DRC envolve vários objetivos e perspectivas, conforme descrito na literatura médica.

Os objetivos gerais no manejo de episódios agudos em pacientes com DRC incluem a estabilização da função renal, a prevenção de danos adicionais e a gestão das complicações associadas. Isso pode envolver a identificação e correção de fatores precipitantes, como a interrupção de medicamentos nefrotóxicos e a correção de desequilíbrios eletrolíticos e de volume.^[1-3]

A perspectiva de tratamento para a DRC, conforme descrito nas diretrizes KDIGO, enfatiza a importância de uma estratégia de tratamento abrangente para reduzir os riscos de progressão da DRC e suas complicações associadas. Isso inclui o controle da pressão arterial, o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente na presença de albuminúria, e o controle glicêmico em pacientes com diabetes.^[1-2] Além disso, a literatura destaca o papel dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) como tratamentos eficazes para pacientes com diabetes e/ou albuminúria.^{[2][4]}

A gestão de complicações associadas, como distúrbios minerais e ósseos, anemia e acidose metabólica, também é crucial.^{[1][5]} A prevenção de lesões renais agudas e a minimização do risco cardiovascular são intervenções essenciais, dado o alto fardo de complicações e a morbidade associada à DRC.^{[3][5]}

O objetivo geral da pesquisa em questão é identificar e analisar as estratégias clínicas para o manejo de episódios agudos que agravam a função renal em pacientes com DRC, com base em fatores precipitantes, intervenções terapêuticas e diretrizes atuais, como as da KDIGO, visando estabilizar a função renal, prevenir danos adicionais e reduzir os riscos de complicações associadas.

O estudo se justifica pela relevância clínica de abordar essas situações agudas, dado o impacto direto sobre a progressão da DRC, a morbimortalidade cardiovascular e a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a análise integrada de fatores precipitantes e estratégias terapêuticas, com base em diretrizes reconhecidas e na literatura recente, pode contribuir para melhorar a prática clínica e orientar novas pesquisas na área.

METODOLOGIA

Este estudo utilizou o método de revisão integrativa da literatura para reunir, analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o manejo clínico da DRC em situações de agudização. Essa abordagem foi escolhida por sua capacidade de responder ao objetivo central da pesquisa, que é identificar e analisar estratégias clínicas para o manejo de episódios agudos que agravam a função renal em pacientes com DRC, com foco nos fatores precipitantes, intervenções terapêuticas e diretrizes atuais.

A seleção das fontes foi realizada em bases de dados reconhecidas na área da saúde, como PubMed, Scielo, Lilacs e Google Scholar, abrangendo publicações entre os anos de 2015 e 2023. Esse recorte temporal foi estabelecido para priorizar estudos recentes e alinhados às práticas clínicas contemporâneas. As palavras-chave utilizadas incluíram os termos “doença renal crônica”, “agudização”, “manejo clínico”, “complicações renais” e “episódios agudos”, em português, espanhol e inglês. Para refinar as buscas, foram empregados operadores booleanos como “AND” e “OR”, garantindo maior precisão e abrangência na identificação dos estudos relevantes.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais, revisões sistemáticas, teses e dissertações que abordassem o manejo clínico da DRC em episódios agudos. Apenas estudos publicados em periódicos indexados e revisados por pares foram considerados elegíveis. Foram incluídos artigos que apresentassem dados quantitativos ou qualitativos sobre os fatores precipitantes e estratégias terapêuticas para episódios agudos em pacientes com DRC. Por outro lado, os critérios de exclusão eliminaram estudos com amostras inadequadas, publicações sem relevância direta ao tema e aquelas consideradas desatualizadas por apresentarem dados conflitantes ou incompletos.

A triagem dos estudos identificados foi realizada em três etapas: a avaliação inicial de títulos e resumos para excluir artigos que não atendiam aos critérios de inclusão; a análise dos textos completos dos estudos elegíveis para confirmar sua relevância e qualidade metodológica; e, finalmente, a extração de informações dos artigos selecionados, que foram organizadas em uma tabela com variáveis pré-definidas, como objetivo do estudo, desenho metodológico, número de participantes, principais resultados e conclusões.

Para a análise crítica dos dados, foi utilizada uma abordagem descritiva e interpretativa. Os achados foram categorizados em eixos temáticos, como fatores precipitantes de agudização, intervenções terapêuticas, manejo de complicações metabólicas e estratégias preventivas. Cada eixo foi analisado comparativamente, permitindo identificar padrões, convergências e divergências nos resultados dos diferentes estudos.

Os aspectos éticos da pesquisa foram respeitados, visto que esta revisão integrativa utilizou exclusivamente dados secundários disponíveis publicamente, dispensando aprovação por comitê de ética em pesquisa. Entretanto, foi assegurado o devido reconhecimento aos autores das publicações originais, com as referências formatadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2024.

Por meio dessa abordagem metodológica, buscou-se garantir rigor científico e validade das conclusões, fornecendo uma base de conhecimento robusta para subsidiar a prática clínica e novas pesquisas sobre o manejo clínico da Doença Renal Crônica Agudizada

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O termo "exacerbação aguda da doença renal crônica" não é amplamente reconhecido na literatura médica. No entanto, episódios agudos que pioram a função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC) são frequentemente referidos como "doença renal aguda sobre crônica" (acute-on-chronic kidney disease, ACKD). Esses episódios são caracterizados por uma deterioração aguda da função renal em pacientes

com DRC preexistente, muitas vezes precipitada por fatores como infecções, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos ou obstrução urinária.

A prevalência global e local de ACKD é difícil de determinar com precisão devido à variabilidade nos critérios diagnósticos e na notificação dos casos. No entanto, estudos como o CKD-REIN destacam que eventos de lesão renal aguda (AKI) em pacientes com DRC são comuns, com uma alta taxa de eventos adquiridos em ambiente hospitalar e subnotificação nos relatórios de alta hospitalar.^[6] A incidência de AKI em pacientes com DRC foi relatada como 10,1 eventos por 100 pessoas-ano em pacientes com histórico de AKI e 4,8 em pacientes sem esse histórico.^[6]

Os fatores de risco associados à ACKD incluem sexo masculino, diabetes, doenças cardiovasculares, cirrose, uso de certos medicamentos, baixo peso ao nascer e níveis baixos de hemoglobina e albumina sérica.^[6] Além disso, a literatura destaca que a presença de DRC predispõe a um risco aumentado de AKI, e que episódios de AKI podem acelerar a progressão da DRC e aumentar a mortalidade.^[7-8]

A identificação precoce e o manejo adequado de episódios agudos em pacientes com DRC são cruciais para prevenir a progressão da doença e melhorar os desfechos clínicos. A colaboração entre profissionais de saúde é essencial para abordar os desafios na prevenção e tratamento da doença renal aguda e crônica.^[10]

A DRC é classificada em cinco estágios com base na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e na albuminúria, conforme as diretrizes da KDIGO.^[11-12] Os estágios variam de G1 (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²) a G5 (eGFR < 15 mL/min/1,73 m² ou em diálise), com subclassificações adicionais baseadas nos níveis de albuminúria. A progressão da DRC está associada a um aumento no risco de complicações sistêmicas e mortalidade.

Suas complicações sistêmicas incluem doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita cardíaca, que são as principais causas de morte em pacientes com DRC avançada.^[13-14] A DRC também está associada a um estado pró-inflamatório crônico, que contribui para a remodelação vascular e miocárdica, resultando em lesões ateroscleróticas, calcificação vascular e fibrose miocárdica.^[14] Além disso, complicações metabólicas, como anemia e distúrbios minerais e ósseos, são comuns devido à disfunção renal.^[15]

Sua carga de morbidade e mortalidade é significativa. Pacientes com DRC têm um risco aumentado de morte prematura, principalmente devido a doenças cardiovasculares, e esse risco aumenta exponencialmente à medida que a função renal

piora.^[15-16] A progressão para estágios mais avançados da doença está associada a um aumento substancial nos riscos de morte, lesão renal aguda (AKI) e hospitalização.^[17-18] Além disso, a qualidade de vida relacionada à saúde é substancialmente menor em pessoas com DRC em comparação com a população geral, e diminui à medida que a eGFR declina.^[15]

No contexto de doença renal crônica agudizada consiste em episódios de deterioração aguda da função renal em pacientes com DRC preexistente, acelerando a progressão da doença e aumentar ainda mais o risco de complicações e mortalidade.^[17] Portanto, a gestão eficaz requer uma abordagem abrangente que inclua a identificação precoce e o tratamento dos fatores precipitantes, bem como o manejo das complicações associadas para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a carga de morbidade e mortalidade.

Infecções, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e obstrução urinária são fatores que podem impactar negativamente a função renal, a progressão da DRC e aumentar o risco cardiovascular.

Infecções em pacientes com DRC avançada estão associadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, progressão para Doença Renal em Estágio Terminal (ESRD) e mortalidade. Um estudo demonstrou que episódios infecciosos aumentam significativamente o risco de isquemia cardiovascular, insuficiência cardíaca e mortalidade.^[19] Isso pode ser devido à resposta inflamatória sistêmica e ao estresse hemodinâmico que as infecções impõem ao sistema cardiovascular e renal.

A desidratação, especialmente em populações vulneráveis como crianças com DRC, pode levar a lesões renais por hiperfiltração e impactar negativamente a função renal. Embora a evidência em adultos seja limitada, a desidratação pode exacerbar a progressão da DRC, especialmente em pacientes com capacidade de concentração renal reduzida.^[20]

O uso de medicamentos nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e certos agentes de contraste, é um fator de risco conhecido para Lesão Renal Aguda (IRA), que por sua vez está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade a longo prazo.^[21] A IRA pode levar a sobrecarga de volume, desequilíbrios eletrolíticos e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, todos contribuindo para o aumento do risco cardiovascular.^[22-23]

A obstrução urinária, frequentemente associada a IRA, pode resultar em deterioração da função renal e progressão para ESRD. Estudos indicam que a obstrução urinária, especialmente quando associada a IRA, está ligada a piores desfechos renais e aumento da mortalidade.^[23]

Portanto, a gestão desses fatores é crucial para mitigar a progressão da DRC e reduzir o risco cardiovascular. Isso inclui a prevenção e tratamento precoce de infecções, manutenção de um estado de hidratação adequado, minimização do uso de medicamentos nefrotóxicos e tratamento eficaz de obstruções urinárias.

. A identificação precoce e a gestão eficaz dos fatores precipitantes em pacientes com DRC agudizada são cruciais para estabilizar a função renal e mitigar riscos cardiovasculares. As diretrizes atuais enfatizam várias estratégias importantes.

A avaliação cuidadosa para identificar causas subjacentes de deterioração renal, como infecções, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e obstrução urinária, é essencial. A correção de desequilíbrios de volume e eletrólitos, como a hipercalemia, é uma prioridade.^[24-25]

A suspensão de medicamentos nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e certos antibióticos, é recomendada para prevenir danos adicionais aos rins.^[24-25] A estabilização da função renal envolve a otimização do estado de volume, frequentemente com fluidos isotônicos, e o manejo de sobrecarga de volume com diuréticos, quando necessário.^[24]

O uso de inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs) é recomendado para pacientes com DRC e albuminúria, pois esses agentes ajudam a retardar a progressão da doença renal e reduzir eventos cardiovasculares. É importante monitorar a creatinina sérica e os níveis de potássio após o início ou ajuste da dose desses medicamentos.^[25-26]

Em pacientes com diabetes, o controle glicêmico rigoroso é fundamental para prevenir complicações microvasculares e retardar a progressão da DRC. Os SGLT2 são recomendados para reduzir a progressão da DRC e eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e albuminúria.^{[27][28]}

Como já foi mencionado anteriormente, para minimizar as complicações metabólicas durante uma exacerbação aguda da DRC e mitigar o impacto cardiovascular, várias estratégias terapêuticas e intervenções clínicas são recomendadas. É crucial abordar desequilíbrios eletrolíticos, como hipercalemia e acidose metabólica,

que são comuns em exacerbações agudas da DRC. A correção pode envolver o uso de resinas de troca iônica para hipercalemia e bicarbonato de sódio para acidose metabólica. [29-30]

A suspensão de medicamentos nefrotóxicos, como AINEs e certos antibióticos, é essencial para prevenir danos adicionais aos rins durante uma exacerbação aguda. [1] Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs) são recomendados para reduzir a progressão da DRC e eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes com albuminúria significativa. É importante monitorar a creatinina sérica e os níveis de potássio durante o uso desses medicamentos. [31-32]

Em pacientes com diabetes, o controle rigoroso da glicemia é fundamental para prevenir complicações microvasculares e retardar a progressão da DRC. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) são recomendados para reduzir a progressão da DRC e eventos cardiovasculares. [31-32] A adoção de uma dieta com baixo teor de sódio e proteína, juntamente com a cessação do tabagismo e a prática regular de exercícios físicos, pode ajudar a preservar a função renal e reduzir o risco cardiovascular. [33-34]

O controle rigoroso da pressão arterial é essencial para reduzir o risco de progressão da DRC e eventos cardiovasculares. Recomenda-se o uso de combinações de medicamentos, incluindo bloqueadores do sistema RAS, para atingir metas de pressão arterial. [30-31][33-34]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa destaca que a exacerbação aguda da Doença Renal Crônica (DRC), frequentemente referida na literatura como “doença renal aguda sobre crônica” (acute-on-chronic kidney disease, ACKD), é uma condição subestimada, mas de impacto significativo no manejo clínico de pacientes com DRC. Esses episódios agudos, precipitados por fatores como infecções, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e obstrução urinária, aceleram a progressão da doença e aumentam o risco de complicações graves, incluindo morbidade cardiovascular e mortalidade.

Os achados evidenciam que a prevalência e a incidência de ACKD em pacientes com DRC ainda são subnotificadas, principalmente devido à ausência de critérios diagnósticos padronizados e à variabilidade metodológica dos estudos. Fatores de risco como diabetes, doenças cardiovasculares e baixa albumina sérica contribuem significativamente para o aumento da vulnerabilidade desses pacientes. Além disso, as complicações metabólicas, como anemia e distúrbios minerais e ósseos, reforçam a necessidade de uma abordagem clínica abrangente e individualizada.

O manejo eficaz da DRC agudizada requer a identificação precoce dos fatores precipitantes e a intervenção imediata para estabilizar a função renal e mitigar os riscos associados. Estratégias como a correção de desequilíbrios eletrolíticos, a suspensão de medicamentos nefrotóxicos e o manejo da sobrecarga de volume são fundamentais. Ademais, diretrizes como as da KDIGO destacam a importância do uso de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs) e inibidores de SGLT2 para retardar a progressão da DRC e reduzir eventos cardiovasculares em pacientes selecionados.

Embora os avanços terapêuticos tenham contribuído para uma melhoria no manejo da DRC agudizada, desafios permanecem. A falta de padronização nos protocolos de tratamento e a necessidade de estudos mais robustos com maior amostragem limitam a generalização das evidências existentes. Além disso, a integração da equipe multidisciplinar é essencial para otimizar o cuidado, garantindo uma abordagem mais humanizada e eficaz.

Conclui-se que a DRC agudizada representa um desafio significativo para a prática clínica e exige uma gestão criteriosa baseada em evidências. Protocolos bem definidos, alinhados a diretrizes reconhecidas e adaptados às condições individuais dos pacientes, são cruciais para melhorar os desfechos clínicos. A implementação de medidas preventivas e o manejo integrado das complicações podem não apenas retardar a progressão da DRC, mas também reduzir significativamente a carga de morbimortalidade associada, promovendo uma assistência mais eficaz e segura.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of

- Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
2. Chen TK, Sperati CJ, Thavarajah S, Grams ME. Reducing Kidney Function Decline in Patients With CKD: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jun;77(6):969-983. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.022. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33892998; PMCID: PMC8227808.
 3. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.
 4. Chen TK, Hoenig MP, Nitsch D, Grams ME. Advances in the management of chronic kidney disease. *BMJ.* 2023 Dec 5;383:e074216. doi: 10.1136/bmj-2022-074216. PMID: 38052474.
 5. MONTOYA, R. F.; et al. Neumonía neonatal asociada a la ventilación mecánica, algunos factores de riesgo. **Multimed**, v. 22, n. 6, p. 1180-1199, 2018.
 6. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med.* 2016 Feb;129(2):153-162.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.025. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26391748.
 7. Hamroun A, Frimat L, Laville M, Metzger M, Combe C, Fouque D, Jacquelinet C, Ayav C, Liabeuf S, Lange C, Herpe YE, Zee J, Glowacki F, Massy ZA, Robinson B, Stengel B; Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) study group. New insights into acute-on-chronic kidney disease in nephrology patients: the CKD-REIN study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Aug 22;37(9):1700-1709. doi: 10.1093/ndt/gfab249. PMID: 34473306.
 8. Diaz J, Lidon L, Sauri I, Fernandez A, Grau M, Gorriz JL, Forner MJ, Redon J. The impact of acute kidney damage in the community. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Jul 24:gfae175. doi: 10.1093/ndt/gfae175. Epub ahead of print. PMID: 39049453.
 9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Di-

- abetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
10. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):158-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0. Epub 2013 May 31. PMID: 23727165.
 11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
 12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
 13. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, Agarwal R, Mark PB, Kotanko P, Ferro CJ, Wanner C, Burnier M, Vanholder R, Wiecek A. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res*. 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. doi: 10.1093/cvr/cvad083. PMID: 37249051; PMCID: PMC10478756.
 14. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.

15. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.
16. Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheimer J, Hsu CY, Cheung AK, Jaar BG, Navaneethan S, Cohen DL, Schrauben S, Xie D, Rao P, Feldman HI; CRIC study investigators. Clinical events and patient-reported outcome measures during CKD progression: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1685-1693. doi: 10.1093/ndt/gfaa364. PMID: 33326030; PMCID: PMC8396398.
17. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark DM. Progression to Stage 4 chronic kidney disease and death, acute kidney injury and hospitalization risk: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul;31(7):1122-30. doi: 10.1093/ndt/gfv389. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590389.
18. Lau DCW, Shaw E, McMullen S, Cowling T, Witges K, Amitay EL, Steubl D, Girard LP. Acute and chronic complication profiles among patients with chronic kidney disease in Alberta, Canada: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2024 Jul 29;25(1):244. doi: 10.1186/s12882-024-03682-z. PMID: 39080608; PMCID: PMC11288078.
19. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int*. 2016 Oct;90(4):897-904. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.013. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27591084.
20. Le Page AK, Johnson EC, Greenberg JH. Is mild dehydration a risk for progression of childhood chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*. 2024

- Nov;39(11):3177-3191. doi: 10.1007/s00467-024-06332-6. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38632124; PMCID: PMC11413076.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
 22. Chan MJ, Liu KD. Acute Kidney Injury and Subsequent Cardiovascular Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol*. 2024 Mar;44(2):1515-15. doi: 10.1016/j.semnephrol.2024.151515. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38849258.
 23. Yang J, Sun BG, Min HJ, Son YB, Kim TB, Lee J, Oh SW, Kim MG, Cho WY, Ahn SY, Ko GJ, Kwon YJ, Cha JJ, Kang YS, Cha DR, Jo SK. Impact of acute kidney injury on long-term adverse outcomes in obstructive uropathy. *Sci Rep*. 2021 Dec 8;11(1):23639. doi: 10.1038/s41598-021-03033-0. PMID: 34880338; PMCID: PMC8654816.
 24. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 1;100(11):687-694. PMID: 31790176.
 25. Saadat-Gilani K, Zarbock A, Meersch M. Perioperative Renoprotection: Clinical Implications. *Anesth Analg*. 2020 Dec;131(6):1667-1678. doi: 10.1213/ANE.0000000000004995. PMID: 33186156.
 26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
 27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Manage-

- ment of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
28. Chen TK, Hoenig MP, Nitsch D, Grams ME. Advances in the management of chronic kidney disease. *BMJ.* 2023 Dec 5;383:e074216. doi: 10.1136/bmj-2022-074216. PMID: 38052474.
29. Chan MJ, Liu KD. Acute Kidney Injury and Subsequent Cardiovascular Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol.* 2024 Mar;44(2):151515. doi: 10.1016/j.semnephrol.2024.151515. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38849258.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
31. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
32. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.
33. Caturano A, Galiero R, Rocco M, Tagliaferri G, Piacevole A, Nilo D, Di Lorenzo G, Sardu C, Russo V, Vetrano E, Monda M, Marfella R, Rinaldi L, Sasso FC. The Dual Burden: Exploring Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules.* 2024 Oct 31;14(11):1393. doi: 10.3390/biom14111393. PMID: 39595570; PMCID: PMC11591570.
34. Carmena R, Ascaso JF, Redon J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens.* 2020 Nov;38(11):2110-2121. doi: 10.1097/HJH.0000000000002506. PMID: 32649622.

