

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Cibelle Ferreira Louzada

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A LESÃO RENAL  
AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Belo Horizonte

2019

Cibelle Ferreira Louzada

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A LESÃO RENAL  
AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Versão final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2019

L895a Louzada, Cibelle Ferreira.  
Avaliação da prevalência e fatores associados a lesão renal aguda em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica [manuscrito]. / Cibelle Ferreira Louzada. - - Belo Horizonte: 2019.  
102 f.: il.

Orientador (a): Alexandre Rodrigues Ferreira.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lesão Renal Aguda. 2. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. 3. Diagnóstico Precoce. 4. Prevenção de Doenças. 5. Estudo Observacional. 6. Estudos Transversais. 7. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 320



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA CIBELLE FERREIRA LOUZADA

Realizou-se, no dia 24 de abril de 2019, às 16:00 horas, na sala 138, 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada “**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**”, apresentada por **CIBELLE FERREIRA LOUZADA**, número de registro 2017652509, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do adolescente, perante à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador (UFMG), Sérgio Veloso Brant Pinheiro (UFMG) e Priscila Menezes Ferri Liu (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de abril de 2019.

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira ( Doutor )

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira  
Gerente de Atenção à Saúde  
HC-UFMG/EBSERH  
Insc. 181196 CRM 27630  
PT: 100 de 22/01/19

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro ( Doutor )

Prof.<sup>a</sup> Priscila Menezes Ferri Liu ( Doutora )

## AGRADECIMENTOS

A Ele, por ser luz e amparo nos momentos de indecisão.

A minha mãe, por desde tão pequenina mostrar-me a importância do saber, pelo respeito e orgulho a minha trajetória, por me acolher em seus braços nos momentos de exaustão e, principalmente, por me ensinar sobre o amor ao próximo.

Ao meu pai, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação àquilo que nos propomos a fazer.

A Marcelle, querida irmã, pela força feminina que representa, por me ensinar nas diferenças, por seguir firme em seus propósitos e pela doação ao outro (particularmente às crianças, que tanto nos encantam!).

A Danielle e Juliana, pelo suporte que sempre me foi dado como “irmã caçula de alma” e por compartilharem do gosto pela docência.

Ao meu marido, amigo, companheiro, conselheiro, Rafael, por compreender as minhas escolhas profissionais, por tolerar a minha ausência e meu cansaço diário, por incentivar e se orgulhar do meu crescimento e por tornar a minha vida mais leve...

A todos os mestres que encontrei pelo caminho, desde o Primário em minhas dificuldades escolares, até os dias atuais (em especial aos que despertaram em mim o amor pela Pediatria e pelo Ensino). Ao professor Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira, serei eternamente grata pela oportunidade que me foi dada para desenvolver esse estudo, pela compreensão, paciência, incentivo, orientação profissional e pessoal. Você tem todo o meu respeito, carinho e admiração!

A Flávia Valério e ao Jaisson Gustavo, pela grande contribuição ao início do nosso projeto.

A equipe da UTIP HC-UFGM, por permitiram a minha permanência na unidade durante toda a coleta de dados, em especial ao Álvaro, pela imensa disponibilidade e por ceder o próprio espaço para que eu fizesse o meu trabalho.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”

*Carl Jung*

## Resumo

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma complexa desordem de múltiplas causas, com manifestações que variam desde um mínimo aumento de creatinina sérica à falência renal anúrica. É uma complicação comum dentre os pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPs) e com incidência crescente, provavelmente devido ao manejo mais invasivo e, conseqüentemente, mais efetivo de crianças criticamente doentes. O presente estudo tem por objetivos descrever os critérios diagnósticos de LRA disponíveis até o momento – Risk, Injury, Failure, Loss e End stage renal disease (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) e Kidney Disease Improving Global Outcom (KDIGO), discorrer sobre tal patologia dentre a população pediátrica e avaliar a sua prevalência, bem como determinar quais os fatores associados à lesão e ao seu desfecho, em uma UTIP. Foi realizada revisão não sistemática da literatura sobre a LRA em crianças criticamente doentes, admitidas em UTIPs, e um estudo observacional transversal, incluindo 1.131 pacientes admitidos na UTIP entre 01 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2016, através da avaliação dos dados extraídos da Ficha de Passagem de Plantão. As classificações atualmente validadas para o diagnóstico de LRA fizeram alguns avanços importantes, tendo por objetivo uma padronização mundial e maior agilidade no reconhecimento da doença. A elevada proporção de pacientes com doença crônica complexa torna a população desse estudo singular. A prevalência da LRA, segundo os critérios AKIN e KDIGO, foi de 12,6%, sendo de 12,9% segundo o pRIFLE. Idade escolar, sepse, doença renal primária, demanda por suporte ventilatório e uso de aminas vasoativas constituíram fatores associados com significância estatística ao desenvolvimento da LRA, corroborando os estudos disponíveis na literatura. Concluiu-se que a identificação dos fatores associados a LRA, bem como o seu diagnóstico precoce através de critérios validados e a compreensão de sua gravidade e possíveis conseqüências, são de fundamental importância para a elaboração de estratégias preventivas e terapêuticas. O profissional que atua na UTIP deve estar atento quanto à manutenção de medidas que garantam a perfusão renal adequada nos pacientes de risco. O acompanhamento dos pacientes que desenvolveram LRA é imprescindível, considerando a possibilidade da evolução para doença renal crônica (DRC) a longo prazo.

Palavras-chave: Lesão renal aguda. Unidades de terapia intensiva pediátricas. Diagnóstico precoce. Prevenção de doenças.

## Abstract

Acute Renal Injury (AKI) is a complex multi-cause disorder, with manifestations ranging from a minimal increase in serum creatinine to anuric renal failure. It is a common complication in patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and with increasing incidence, probably due to the more invasive and, consequently, more effective management of critically ill children. The present study aims to describe the AKI diagnoses available to date - Risk, injury, failure, loss and end-stage kidney disease (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Outcom Global Kidney Disease Improvement (KDIGO), discuss the pathology among the pediatric population and assess its prevalence, as well as determine the factors associated with the injury and its outcome, in a PICU. A non-systematic review of the literature on AKI was performed in critical children admitted to PICUs, and a cross-sectional observational study, including 1,131 patients admitted to the PICU between January 1, 2012 and December 31, 2016, through the evaluation of data extracted from the Work Pass. As currently validated for the diagnosis of AKI, some important advances are important, aiming at a worldwide standardization and greater agility in the recognition of diseases. The high proportion of patients with chronic disease becomes a population in this unique study. The prevalence of AKI according to the AKIN and KDIGO criteria was 12.6% and 12.9% according to pRIFLE. School age, sepsis, primary kidney disease, demand for ventilatory support and use of vasoactive amines constituted by factors associated with statistical significance to the development of AKI, corroborating the studies available in the literature. It was concluded that the identification of factors associated with AKI, as well as early diagnosis, using validated criteria and an understanding of its severity and possible consequences, are of fundamental importance for the application of preventive and therapeutic strategies. The professional working at the PICU should be aware of the maintenance of measures that ensure adequate renal perfusion in patients at risk, as well as the early diagnosis of AKI through validated diagnostic criteria. Follow-up of patients who developed AKI is imperative, considering the possibility of progression to long-term chronic kidney disease (CKD).

Keywords: Acute kidney injury. Pediatric intensive care units. Early diagnosis. Prevention of diseases.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Revisão da Literatura

Quadro 1 – Etiologia da Lesão Renal Aguda	26
Quadro 2 – Estudos avaliando a incidência da Lesão Renal Aguda no sexo masculino em diversos cenários	28
Quadro 3 – Medicamentos nefrotóxicos	34

### Artigo Original

Figura 1 – Caracterização da amostra do estudo	70
--	----

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da Literatura

Tabela 1 - Classificação pRIFLE	21
Tabela 2 - Classificação AKIN	22
Tabela 3 - Classificação KDIGO	
Tabela 4 - Comparação entre as taxas de mortalidade dentre os pacientes sem Lesão Renal Aguda e com Lesão Renal, de acordo com critérios disponíveis, segundo estudo de Luo e col, N = 520 pacientes (56)	24
Tabela 5 - Estudos avaliando as principais causas de Lesão Renal Aguda	30
Tabela 6 - Média de tempo de internação hospitalar, em dias, em pacientes com Lesão Renal Aguda, de acordo com os critérios pRIFLE, AKIN e KDIGO, segundo estudo de Sutherland e col (6)	44
Tabela 7 - Mortalidade em pacientes com Lesão Renal Aguda, de acordo com os estágios dos critérios pRIFLE, AKIN e KDIGO, segundo estudo de Sutherland e col (6)	48

### Artigo original

Tabela 1 - Comparação entre os critérios diagnósticos – pRIFLE, AKIN e KDIGO	74
Tabela 2 - Resultado da comparação das variáveis – pacientes com LRA <i>versus</i> pacientes sem LRA	75
Tabela 3 - Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes com LRA <i>versus</i> sem LRA	76
Tabela 4 - Modelo linear generalizado log-binomial multivariado de todos os pacientes com LRA	76
Tabela 5 - Resultado da comparação das variáveis – pacientes cirúrgicos com LRA <i>versus</i> pacientes cirúrgicos sem LRA	77
Tabela 6 - Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes cirúrgicos com LRA <i>versus</i> pacientes cirúrgicos sem LRA	78

Tabela 7 - Modelo linear generalizado log-binomial multivariado dos pacientes cirúrgicos com LRA	79
Tabela 8 - Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA	80
Tabela 9 - Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA: patologias clínicas de base	81
Tabela 10 - Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA: causas clínicas de admissão	81
Tabela 11 - Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA	82
Tabela 12 - Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA: causas clínicas de admissão	83
Tabela 13 - Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA <i>versus</i> pacientes clínicos sem LRA: patologia clínica de base	84
Tabela 14 - Modelo linear generalizado log-binomial multivariado dos pacientes clínicos com LRA	85

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANCA	Anticorpo Citoplasmático Antineutrófilo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA-C	Citosina Arabinosídeo
ATRA	Ácido Transretinóico
ATP	Adenosina Trifosfato
CCE	Clearence de creatinina estimado
CIS	Cisplatina
CKD	Chronic Kidney Disease
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COX	Ciclooxigenase
DRC	Doença Renal Crônica
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GNRP	Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva
HC	Hospital das Clínicas
IBM	International Business Machines
IC	Intervalo de Confiança
ICU	Intensive Care Unit
IFO	Ifosfamida
IQR	Interquartile Range
ISN	International Society of Nephrology
LRA	Lesão Renal Aguda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcom
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MTX	Metotrexato
NIA	Nefrite Intersticial Aguda
NTA	Necrose Tubular Aguda

PCR	Parada cardiorrespiratória	
PICU	Pediatric Intensive Care Units	
PIM 3	Paediatric Index of Mortality 3	
pRIFLE	Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss e End stage renal disease	
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss e End stage renal disease	
RP	Razão de Prevalência	
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica	
SHU	Síndrome Hemolítico Urêmica	
SNC	Sistema Nervoso Central	
OMS	Organização Mundial de Saúde	
TFG	Taxa de Filtração Glomerular	
TSR	Terapia de Substituição Renal	
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais	
UTI	Unidade de Terapia Intensiva	
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica	
VM	Ventilação	Mecânica

## SUMÁRIO

Revisão da literatura – Lesão Renal Aguda em Crianças e Adolescentes Criticamente Doentes.

1) Introdução.....	14
2) Materiais e Metodologia.....	16
3) Resultados .....	16
3.1) Definição de Lesão Renal Aguda .....	16
3.1.1) pRIFLE .....	18
3.1.2) AKIN.....	19
3.1.3) KDIGO.....	20
3.1.4) pRIFLE x AKIN x KDIGO.....	21
3.2) Etiologia da Lesão Renal Aguda .....	23
3.3) Prognóstico da Lesão Renal Aguda.....	24
3.4) Fatores associados ao desenvolvimento da Lesão Renal Aguda.....	25
3.4.1) Lesão Renal Aguda e Idade .....	25
3.4.2) Lesão Renal Aguda e Sexo .....	26
3.4.3) Causas da Lesão Renal Aguda.....	26
3.4.4) Lesão Renal Aguda e Tempo de Internação Hospitalar.....	42
3.4.5) Lesão Renal Aguda e Ventilação Mecânica .....	43
3.4.6) Lesão Renal Aguda e Uso de Vasopressor .....	44
3.4.7) Lesão Renal Aguda e Mortalidade.....	44
3.4.8) Lesão Renal Aguda e Terapia de Substituição Renal .....	47
4) Conclusões .....	50
Referências .....	51
1) Introdução.....	57
2) Materiais e Metodologia.....	58

2.1) Variáveis estudadas .....	59
2.1.1) Variáveis para caracterização dos pacientes .....	59
2.1.2) Variáveis para cálculo do débito urinário e taxa de filtração glomerular .....	63
2.1.3) Variáveis de desfecho .....	65
2.2) Análise estatística .....	66
3) Resultados .....	67
3.1) Caracterização da população geral .....	67
3.2) Lesão Renal Aguda.....	70
3.2.1) Lesão Renal Aguda: população geral da UTIP .....	71
3.2.2) Lesão Renal Aguda: pacientes cirúrgicos .....	74
3.2.3) Lesão Renal Aguda: pacientes clínicos.....	77
3.3) Terapia de substituição renal .....	82
3.4) Desfechos .....	83
4) Discussão.....	83
5) Seção: Considerações Finais .....	88
Referências .....	90

## **Revisão da literatura – Lesão Renal Aguda em Crianças e Adolescentes Criticamente Doentes.**

### **1) Introdução**

A Lesão Renal Aguda (LRA) é crescentemente reconhecida como um grave problema de saúde pública dentre os pacientes adultos e pediátricos, representando um grande ônus para o sistema e para as famílias (29, 48, 53, 71, 79). A incidência da LRA varia de acordo com diferentes populações de pacientes e com diferentes critérios utilizados. Estudos revelam que até um terço das crianças hospitalizadas (44, 83, 107, 108) e entre 4-89% das crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIPs) apresentam algum grau de LRA (7, 11, 30, 31, 34, 38, 45, 50, 70, 71, 72, 90, 92, 113). Vachvanichsanong e col afirmaram que as taxas de LRA, ou sua identificação, aumentaram em mais de nove vezes entre a década de 80 e início de 2000 (112). Outros autores demonstram que a LRA em pediatria está em ascensão, especialmente entre os pacientes criticamente doentes. Isso se deve, em parte, ao fato de que as doenças que anteriormente tinham altas taxas de mortalidade, como sepse, doença cardíaca congênita e certos tipos de câncer, aumentaram a sobrevivência em consequência ao aumento da qualidade dos cuidados (12).

Existem evidências de que a LRA é frequentemente subdiagnosticada; atrasos no reconhecimento e tratamento da LRA podem levar ao óbito antes mesmo do diagnóstico (32, 57).

A LRA constitui uma complexa desordem clínica caracterizada pelo súbito declínio da função excretora dos rins, ocorrendo ao longo de horas ou dias (32, 57, 102). Como consequência, ocorre excreção inadequada de resíduos nitrogenados e controle prejudicado do equilíbrio ácido-base e hidroeletrólítico (4, 6, 17, 45, 72, 104). As manifestações clínicas da LRA abrangem um espectro de alterações que vão desde sutis mudanças na taxa de filtração glomerular (TFG), assintomáticas, até a insuficiência renal anúrica (79, 74, 113). Dessa forma, uma história clínica detalhada e um exame físico completo são de fundamental importância para o auxílio diagnóstico (57).

Sabe-se que a LRA está associada a elevada mortalidade (11, 29, 34, 38, 40, 57, 67, 92, 108, 114), a despeito dos avanços feitos no conhecimento da fisiopatologia desta condição e da melhoria das possibilidades terapêuticas (40, 57, 71, 119), podendo atingir taxas próximas a 80% naquelas crianças que requerem terapia de substituição renal (TSR) (7, 21,

38, 40, 67, 83, 90, 102, 104, 108). Em um estudo recente que avaliou crianças criticamente doentes, a mortalidade foi quase nove vezes maior em crianças que desenvolveram LRA quando comparadas àquelas que não desenvolveram. Crianças gravemente doentes que tiveram resolução ou melhora da gravidade da LRA tiveram uma taxa de mortalidade menor do que aquelas que tiveram LRA persistente (48).

A LRA associa-se também a uma morbidade substancial, incluindo prolongamento do tempo de internação hospitalar e progressão para doença renal crônica (DRC) (4, 11, 32, 38, 57, 74). Evidências epidemiológicas associam até mesmo mudanças leves e reversíveis na creatinina sérica a desfechos adversos (21, 29, 38). O efeito da LRA na mortalidade e morbidade pode persistir mesmo após a alta hospitalar, com aumento da mortalidade em 90 dias, bem como em um ano após o episódio de LRA (48, 113, 114). Nos últimos anos, estudos revelaram que a LRA afeta a saúde renal a longo prazo (114). Na alta hospitalar, 35% das crianças com história de LRA diminuíram a função renal ou necessitaram de TSR contínua. Em crianças gravemente doentes com LRA e exposição significativa a medicamentos nefrotóxicos, até 70% dos sobreviventes apresentaram pelo menos um sinal de disfunção renal persistente seis meses após o insulto. O maior estudo de seguimento pediátrico atualmente disponível foi limitado pelo seguimento de menos de 50% das crianças após o episódio de LRA, mas relatou sobrevida de três a cinco anos pós-LRA de apenas 57%, com 9% das crianças sobreviventes desenvolvendo doença renal em estágio final por cinco anos (72). Em estudos de acompanhamento em um a três anos após um evento de LRA, 10,3% dos pacientes tinham DRC e quase metade estava em risco de DRC (83).

Em 2013, a International Society of Nephrology (ISN) lançou uma iniciativa global intitulada “0 by 25”, com o objetivo de atingir a meta de zero morte de pacientes com LRA não tratada até 2025. O projeto visa reduzir a incidência crescente de LRA e sua elevada morbi-mortalidade (110).

É necessário, portanto, estabelecer critérios diagnósticos de LRA bem definidos nas UTIPs, identificar os pacientes com maior risco de desenvolver essa condição para promover o aumento do monitoramento, minimizar ou eliminar a exposição a possíveis fatores associados, e realizar o diagnóstico e intervenção de maneira precoce (48, 53, 40, 57).

Essa revisão da literatura tem por objetivo descrever os critérios diagnósticos de LRA disponíveis até o momento, discorrer sobre a etiologia da LRA na população pediátrica e adolescente e abordar os principais fatores associados envolvidos no desenvolvimento da LRA.

## 2) Materiais e Metodologia

Revisão não sistemática da literatura ou revisão narrativa sobre a LRA em crianças e adolescentes criticamente doentes, admitidas em unidades de terapia intensiva pediátricas. A estratégia de busca e seleção de artigos utilizou o banco de dados Pubmed e as palavras-chave “acute kidney injury”, “acute renal injury”, “acute kidney lesion”, “acute renal lesion”. O período de busca foi limitado aos últimos 15 anos e em populações de zero a 18 anos de idade, sem limitação de língua. Além disso, foi realizada uma verificação das referências citadas em artigos originais e de revisão sobre o tema, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

## 3) Resultados

### 3.1) Definição de Lesão Renal Aguda

Smith foi o primeiro autor a propor o conceito de “insuficiência renal aguda”, em 1951 (105). No entanto, até 2004 não houve consenso sobre os critérios diagnósticos ou definição clínica do quadro, resultando em pelo menos 35 definições na literatura médica (29). Conseqüentemente, encontra-se ampla variedade de incidência e mortalidade dentre os estudos, tornando difícil a comparação entre eles.

O inconveniente de não haver uma única definição para a LRA começou a ganhar destaque em um estudo em que se observou que, em 28 estudos publicados entre os anos de 1965 e 1989, foram utilizados diversos critérios para o seu diagnóstico (94).

Somente em 2004, a Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propôs a substituição do termo “falência” por “injúria” para refletir um *continuum* da doença e não um evento único, e então os estudos puderam focar na detecção precoce da injúria renal e então prevenir a falência – o estágio final da injúria (29, 71, 102).

A LRA incorpora todo o espectro da condição, que inclui desde pequenas alterações na função renal a estados de doença que requerem terapia renal substitutiva (29).

As classificações atualmente validadas para o diagnóstico de LRA – Risk, Injury, Failure, Loss e End stage renal disease (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) e Kidney Disease Improving Global Outcom (KDIGO), fizeram alguns avanços importantes,

tendo por objetivo uma padronização mundial e maior agilidade no reconhecimento da doença. É essencial que os intensivistas estejam familiarizados com estas classificações, porque, na maioria das vezes, eles terão a oportunidade de serem os primeiros a diagnosticar a LRA no paciente crítico. Ainda é muito comum que o diagnóstico seja feito em estágios muito avançados da LRA, quando as medidas para evitar a progressão da doença são bastante limitadas (93).

Os critérios diagnósticos de LRA baseiam-se no aumento da dosagem sérica da creatinina e na redução do débito urinário (26).

A creatinina sérica constitui um insensível marcador da taxa de filtração glomerular, por ser modificada pelo estado nutricional, dieta rica em proteínas, hemorragia gastrointestinal, rabdomiólise, uso de medicamentos, infecções, estado inflamatório, massa muscular, idade, sexo e ressuscitação agressiva com fluidos (12, 44, 50, 60, 94). De fato, níveis aumentados desse produto residual são observados apenas quando a TFG diminui em mais de 25-50% e não reflete mudanças dinâmicas nas taxas de filtração (12, 48, 57, 72, 73). No entanto, o nível de creatinina está altamente associado ao desfecho em pacientes com LRA (57). Mesmo pequenas alterações na creatinina sérica (0,3-0,5mg/dL) estão associadas a pior prognóstico em crianças e adultos (26).

Em pacientes com concentrações aumentadas de creatinina sérica, é importante distinguir se o paciente tem LRA, DRC ou uma doença aguda sobreposta a uma doença crônica. Nesse contexto, algumas pistas diagnósticas que sugerem a presença de DRC podem ser úteis, a saber, anormalidades na creatinina antes da apresentação, fatores associados (por exemplo, uma doença de base), um curso clínico lento para a doença e anemia normocítica. A ultrassonografia renal pode fornecer evidências de doença crônica com rins de tamanho reduzido (57).

Diante da busca constante por novos biomarcadores de lesão renal, evidências indicam a necessidade urgente de ações simples, como o início de medidas educativas, no intuito de familiarizar os intensivistas com os instrumentos clínicos mais recentes para o diagnóstico da LRA, que serão expostos a seguir (92).

Deve-se ressaltar, enfim, que os critérios diagnósticos abordados são de aplicação em crianças acima do período neonatal. O uso da creatinina sérica como marcador da função renal tem limitações dentre os recém-nascidos, uma vez que é dependente da idade gestacional e da idade pós-natal e, aos primeiros dias de vida, reflete o valor da creatinina

materna. Além disso, existe um aumento fisiológico da creatinina nos prematuros proporcional ao grau de prematuridade.

### 3.1.1) pRIFLE

Em maio de 2004, a ADQI, grupo composto por nefrologistas e intensivistas, publicou a classificação de RIFLE, numa tentativa de uniformizar a definição da LRA. A denominação RIFLE refere-se ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal); *Injury* (injúria/lesão para o rim); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal).

O grupo ADQI considerou que a definição ideal de LRA deveria cumprir os seguintes critérios: fácil aplicabilidade clínica, sensibilidade e especificidade; considerar variações basais de creatinina sérica; e também considerar o fenômeno “agudo sobre crônico” (o que significa a ocorrência de um insulto agudo sobre uma função renal cronicamente alterada, causando sua deterioração). Essa definição deveria também classificar a LRA de acordo com sua gravidade (leve *versus* grave) e seu tempo de ocorrência (LRA precoce *versus* tardia). Ao atender a esses critérios, essa classificação permitiria a detecção de pacientes cuja função renal tivesse sido levemente afetada (alta sensibilidade, mas baixa especificidade), bem como pacientes com deterioração grave da função renal (alta especificidade com diminuída sensibilidade).

Nas primeiras três categorias, os critérios de RIFLE objetivaram padronizar a definição de LRA através da estratificação dos pacientes de acordo com mudanças no valor da creatinina sérica e no débito urinário, a partir dos níveis basais. Perda da função renal e doença renal terminal definem duas categorias clínicas baseadas no tempo de TSR necessário após o início do insulto.

Akcan-Arikan e col reuniram seus esforços, em 2007, no intuito de desenvolver uma versão modificada do RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE), através de um estudo unicêntrico realizado em um período de 12 meses, no qual 150 crianças criticamente doentes foram prospectivamente analisadas. Os critérios de pRIFLE propostos são baseados na redução do clearance de creatinina estimado (CCE), calculado a partir da Fórmula de Bedside Schwartz, ou na diminuição do débito urinário, baseada no peso corporal por hora (2). (Tabela 1)

Tabela 1: Classificação pRIFLE.

CATEGORIA	CLEARENCE DE CREATININA	
	ESTIMADO*	DÉBITO URINÁRIO
Risco ( <i>R</i> )	Redução > 25%	< 0,5mL/Kg/h em 8 horas
Injúria ( <i>I</i> )	Redução > 50%	< 0,5mL/Kg/h em 16 horas
Falência ( <i>F</i> )	Redução > 75% ou TFG < 35mL/min/1.73m <sup>2</sup>	< 0,3mL/Kg/h em 12 horas ou anúria por 12 horas
Perda ( <i>L</i> )	Perda da função renal > 4 semanas	-
Estágio final ( <i>E</i> )	Perda da função renal > 3 meses	-

\*Calculado pela Fórmula de Bedside Schwartz: altura (cm) × K (constante) / creatinina sérica

A Fórmula de Bedside Schwartz foi desenvolvida em meados da década de 70 a fim de estimar a TFG em crianças, representada pela seguinte equação: (98)

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \text{altura (cm)} \times K \text{ (constante)} / \text{creatinina sérica}$$

Em 2009 foi publicado um estudo, conduzido por Schwartz e col, no qual os autores sugeriram a utilização da mesma constante para todas as crianças e adolescentes (igual a 0,413) (99), diferentemente da proposta original, na qual era utilizado um valor de constante *K* para cada grupo previamente definido (recém-nascido pré-termo  $k = 0,33$ ; recém-nascido a termo e crianças até 2 anos  $k = 0,45$ ; crianças maiores de 2 anos e adolescentes do sexo feminino  $k = 0,55$ ; adolescentes do sexo masculino  $k = 0,7$ ) (98).

A classificação de RIFLE surgiu com o objetivo de estabelecer a presença ou ausência da doença em um dado paciente ou situação e descrever a gravidade dessa condição, não para prever mortalidade ou evolução adversa, embora seja lógico associar que a doença mais grave resulte em pior evolução.

### 3.1.2) AKIN

Em setembro de 2005, em uma reunião em Amsterdã, uma nova classificação da LRA foi proposta pelo grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN), composto por nefrologistas,

intensivistas e outros médicos especializados em LRA, com o objetivo de melhorar a sensibilidade dos critérios de LRA. O critério AKIN considera menores alterações nos valores da creatinina sérica, em um menor período de tempo (48 horas). Incluiu, ainda, aqueles pacientes com necessidade de TSR (40).

A classificação AKIN foi publicada em março de 2007 pela revista *Critical Care* e é uma versão posterior da classificação RIFLE com algumas modificações. Segundo tal classificação, o diagnóstico de LRA depende somente da variação da creatinina sérica e não de mudanças de TFG; assim, a creatinina sérica basal não é necessária e requer apenas dois valores de creatinina obtidos dentro de um período de 48 horas (40). (Tabela 2)

Tabela 2: Classificação AKIN.

CATEGORIA	CREATININA SÉRICA (Cr)	DÉBITO URINÁRIO
Estágio 1	Aumento da Cr $\geq 0,3$ mg/dL OU 150-200% Cr basal	< 0,5mL/Kg/h em 6 horas
Estágio 2	Aumento > 200-300% Cr basal	< 0,5mL/Kg/h em 12 horas
Estágio 3	Aumento > 300% Cr basal OU Cr $\geq 4$ mg/dL OU aumento de pelo menos $\geq 0,5$ mg/dL OU pacientes em terapia de substituição renal	< 0,3mL/Kg/h em 24 horas ou anúria em 12 horas

A LRA é definida pela diminuição súbita (48h) da função renal por um aumento na creatinina sérica de pelo menos 0,3 mg/dL ou por um aumento percentual na creatinina sérica  $\geq 50\%$  ou por uma diminuição do débito urinário (oligúria documentada <0,5 mL/kg/h por mais de 6h). O estágio 1 corresponde à classe de risco, mas também considera um aumento absoluto na creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL. Os estágios 2 e 3 correspondem a classes de lesão e falência, respectivamente. O estágio 3 também considera pacientes que requerem TRS independentemente do estágio (definido pela creatinina sérica e/ou débito urinário). As duas classes de resultados (perda da função renal e doença renal terminal) foram removidas da classificação.

### 3.1.3) KDIGO

Finalmente, em 2012, as características dos critérios RIFLE e AKIN foram mescladas para criar os critérios KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), atendendo a necessidade de uma definição única para a prática, pesquisa e saúde pública (80).

Desde a elaboração do AKIN, houveram discrepâncias em relação ao critério RIFLE, culminando em diferenças na incidência e em outros resultados acerca da LRA. Portanto, era essencial ter uma definição acordada para estudos epidemiológicos, ensaios intervencionistas, avaliação de fatores associados e de biomarcadores para prever a gravidade e a possibilidade de recuperação da LRA. Além disso, também foi importante revisar a ressuscitação volêmica e o manejo de pacientes com a lesão, padronizar práticas e estabelecer não apenas se os tratamentos intervencionistas poderiam reduzir o risco de seu desenvolvimento ou de sua gravidade, mas também se diferentes terapias de suporte poderiam potencialmente acelerar a recuperação renal ou reduzir o risco de desenvolver DRC progressiva em sobreviventes da LRA (53, 80). (Tabela 3)

Tabela 3: Classificação KDIGO.

CATEGORIA	CREATININA SÉRICA (Cr)	DÉBITO URINÁRIO
Estágio 1	Aumento da Cr $\geq 0,3$ mg/dL OU 1,5-1,9x Cr basal	$< 0,5$ mL/Kg/h em 6-12 horas
Estágio 2	Aumento 2.0-2.9x Cr basal	$< 0,5$ mL/Kg/h em 12 horas
Estágio 3	Aumento 3x Cr basal OU Cr $\geq 4$ mg/dL OU pacientes em terapia de substituição renal OU pacientes $< 18$ anos, com taxa de filtração glomerular $< 35$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	$< 0,3$ mL/Kg/h em 24 horas OU anúria em 12 horas

### 3.1.4) pRIFLE x AKIN x KDIGO

Poucos estudos compararam os três critérios diagnósticos de LRA em pacientes graves e pouquíssimos compararam tais critérios dentro da população pediátrica admitida em UTIP.

Em estudo realizado por Sutherland e col. em Stanford, Califórnia, que incluiu 14.795 crianças de zero a 18 anos, revelou que 51,1%, 37,3% e 40,3% apresentaram LRA segundo os critérios de pRIFLE, AKIN e KDIGO, respectivamente. A mortalidade foi maior entre pacientes com a lesão, comparativamente aos pacientes que não a apresentaram, em todas as definições (pRIFLE, 2,3%; AKIN, 2,7%; KDIGO, 2,5%;  $p < 0,001$  versus sem LRA [0,8%–

1.0%]). Na UTIP, pRIFLE, AKIN e KDIGO demonstraram taxas de mortalidade progressivamente maiores, assim como de disfunção de múltiplos órgãos, de acordo com a maior gravidade da LRA em todos os três critérios ( $p < 0,001$ ) (107).

Kavaz e col observaram, em estudo com pacientes pediátricos admitidos em UTIP, na Turquia, que 33,3% deles desenvolveram LRA pelos critérios AKIN e 35,9% pelos critérios pRIFLE. Todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de acordo com os critérios AKIN também o tiveram com os critérios pRIFLE. Os autores concluíram que o pRIFLE parece ser mais sensível em pacientes pediátricos (51).

Um estudo prospectivo, multicêntrico e observacional realizado por Luo e col em unidades de terapia intensiva de adultos em Beijing, na China, encontrou uma taxa de incidência de LRA de 46,9%, 38,4% e 51% de acordo com os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO, respectivamente. O tempo de internação hospitalar foi maior dentre os pacientes com LRA quando comparados aos pacientes sem a doença, em todos os critérios usados (5 [3-10] *versus* 3 [2-6];  $p < 0,001$ ). A mortalidade dentre os pacientes com LRA foi significativamente maior em comparação aos pacientes que não apresentaram a lesão, em qualquer dos critérios utilizados. Não houve diferença nas taxas de mortalidade em pacientes com LRA entre os critérios RIFLE e KDIGO (27,8% *versus* 27,4%,  $p = 0,815$ ), mas a diferença foi significativa entre os critérios AKIN e KDIGO (32,2% *versus* 27,4%,  $p = 0,006$ ) (68). (Tabela 4)

Tabela 4: Comparação entre as taxas de mortalidade dentre os pacientes sem Lesão Renal Aguda e com Lesão Renal, de acordo com critérios disponíveis, segundo estudo de Luo e col, N = 520 pacientes (68).

	Pacientes sem LRA	Pacientes com LRA
pRIFLE	115 (7%)	405 (27,8%)
AKIN	136 (7,1%)	384 (32,2%)
KDIGO	86 (5,6%)	434 (27,4%)

Fonte: Luo e col, 2014.

Koeze e col encontraram, em estudo recente com pacientes adultos realizado na Holanda, incidência de LRA igual a 15, 21 e 20%, respectivamente, utilizando os critérios de creatinina sérica de RIFLE, AKIN e KDIGO. A inclusão do critério “débito urinário” aumentou as proporções de incidência de LRA para 35, 38 e 38% usando RIFLE, AKIN e KDIGO, respectivamente. A avaliação da diurese detectou a lesão em pacientes sem o diagnóstico à entrada na UTI em uma mediana de 13 horas após a admissão [Interquartile Range (IQR) 7-22 horas], de acordo com a definição RIFLE, ao passo que, utilizando o

critério “alteração da creatinina sérica”, a mediana foi de 24 horas (IQR 24-48 horas). Os autores concluíram que os critérios AKIN e KDIGO detectam mais pacientes com LRA em comparação aos critérios do RIFLE. A avaliação do débito urinário pode detectar a lesão 11 horas antes do que a alteração da creatinina sérica e pode duplicar as incidências de LRA em pacientes gravemente enfermos (56).

Considerando a heterogeneidade de resultados e a escassez de trabalhos que tem por objetivo comparar os critérios, torna-se relevante o desenvolvimento de novos estudos com esse fim.

### **3.2) Etiologia da Lesão Renal Aguda**

A LRA é considerada uma condição clínica ampla, envolvendo várias etiologias, incluindo causas pré-renais, renais e pós-renais. Algumas dessas condições podem coexistir no mesmo paciente (6, 45, 102).

Independentemente de sua etiologia, na LRA o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema simpático renal e o sistema de retroalimentação tubuloglomerular são ativados. Estas alterações circulatórias induzem vasoconstrição renal e levam ao aumento da liberação de arginina vasopressina, o que contribui para a retenção de água (57).

Há décadas as doenças renais primárias, a gastroenterite, a síndrome hemolítico urêmica (SHU) e as queimaduras eram as principais causas de LRA em crianças em regiões em desenvolvimento do mundo; porém, estudos mais recentes sugerem que isso pode estar mudando, enfatizando a necessidade de identificar claramente as causas comuns da lesão na infância (6, 29, 45). Em crianças hospitalizadas, pesquisas tem demonstrado que nos últimos anos a LRA está mais comumente relacionada a doença sistêmica ou ao seu tratamento, sendo que na maioria dos casos ela é de natureza multifatorial (45, 48, 96). Sepses, doenças cardíacas congênitas, doenças oncohematológicas, transplante de medula óssea e de órgãos sólidos, bem como nefrotoxicidade, tem sido apontadas como as principais causadoras da LRA em pacientes pediátricos hospitalizados (45, 108). Acredita-se, também, que fatores genéticos podem predispor algumas crianças a LRA (6, 45, 90). (Quadro 1)

Quadro 1: Etiologia da Lesão Renal Aguda

Pré-Renal	Volume intravascular inadequado	Desidratação Perdas gastrointestinais excessivas Hemorragia Perda para o terceiro espaço
	Perfusão renal inadequada	Hipóxia Hipotensão Sepse
Renal	Necrose tubular aguda	Hipóxia Nefrotoxicidade Outras toxinas (hemoglobinúria, mioglobinúria)
	Nefrite intersticial	Nefrotoxicidade Infecciosa Idiopática
	Lesão vascular	Trombose arterial Trombose venosa Necrose cortical
	Anomalias congênitas	Hipoplasia ou displasia renal bilateral Doença renal policística
Pós-renal	Válvula de uretra posterior Obstrução em rim único Obstrução ureteral bilateral Alterações vesicais (bexiga neurogênica Compressão extrínseca (tumor)	

### 3.3) Prognóstico da Lesão Renal Aguda

O prognóstico da LRA é altamente dependente da etiologia subjacente. As crianças que apresentaram a lesão por qualquer causa correm o risco de desenvolver a doença renal vários anos após o insulto inicial, sendo que aquelas que apresentaram a LRA como um componente de um comprometimento multissistêmico têm uma taxa de mortalidade muito maior do que crianças com doença renal intrínseca (102).

O rim normalmente exibe uma elevada capacidade de autorregeneração e reparo, e pode recuperar-se de lesões leves a moderadas (18). No entanto, a recuperação renal incompleta pode resultar em DRC em alguns casos (13, 53). Nos últimos anos, a taxa de

incidência de DRC tem aumentado anualmente com o aumento da taxa de incidência de LRA (62).

Intervenções terapêuticas têm sido amplamente decepcionantes, provavelmente devido à natureza complexa de sua fisiopatologia e por causa de fatores co-mórbidos nos pacientes tratados. Melhor compreensão da fisiopatologia da LRA, estudos sobre biomarcadores precoces e classificação uniforme da LRA são necessários para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas bem-sucedidas em seu tratamento (6, 12, 114).

### **3.4) Fatores associados ao desenvolvimento da Lesão Renal Aguda**

A identificação de pacientes com risco de desenvolver LRA, bem como dos fatores prognósticos envolvidos, pode auxiliar no manejo dessa população através de intervenções ou medidas preventivas, como início precoce da TSR, controle restritivo de líquidos e não uso de medicações nefrotóxicas quando clinicamente viável.

#### **3.4.1) Lesão Renal Aguda e Idade**

Li e col em estudo publicado em 2014, sobre as características clínicas e patológicas das crianças com LRA, encontraram que lactentes são mais susceptíveis ao desenvolvimento de LRA grave em relação a crianças mais velhas. A média de idade, ao diagnóstico, foi de  $6,26 \pm 4,43$  anos (66).

Em um estudo realizado por Esezobor, Ladapo e Lesi (29) e em outro conduzido por Abdelraheem e col (1), 81,3% e 61,4%, respectivamente, das crianças que desenvolveram LRA apresentavam idade inferior à cinco anos. O primeiro estudo encontrou ainda que 71,4% das crianças que morreram com LRA tinham menos de cinco anos de idade (29).

Em metanálise realizada por Olowu, em 2015, a média de idade de apresentação da LRA esteve entre  $3,1 \pm 2,6$  e  $6,28 \pm 4$  anos (83). Al-jboor e col encontraram que 42,2% das crianças diagnosticadas com LRA apresentavam idade menor que um ano de idade, sendo também nessa faixa etária encontrado o maior percentual de crianças com lesão grave (33,3%). A média de idade ao diagnóstico foi de 5,4 anos nesse estudo (3).

Corroborando com os demais estudos citados, a idade média de diagnóstico de LRA encontrada por Martin e col em levantamento realizado entre 2005 e 2009 foi de 2,4 anos

(71), assim como em levantamento realizado por Ashraf e col entre 2013 e 2014, em que a LRA foi mais frequente (91/197, 46%) em crianças com menos de um ano de idade, seguidas de crianças em idade escolar (49/197, 24,9%) (7).

Torna-se, portanto, evidente que crianças jovens, particularmente as menores de cinco anos de idade, estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de LRA, bem como à elevada mortalidade a ela associada.

### 3.4.2) Lesão Renal Aguda e Sexo

A LRA acomete predominantemente o sexo masculino, com a incidência variando de 54,7% a 71,8% de acordo com diversos estudos (1, 3, 20, 29, 45, 66, 71, 108). Os estudos, porém, não trazem uma justificativa clara para esse fator de risco. (Quadro 2)

Quadro 2: Estudos avaliando a incidência da Lesão Renal Aguda no sexo masculino em diversos cenários.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Gênero masculino (%)</b>
Cao e col <sup>20</sup>	2013	China	1.257	73,6
Sutherland e col <sup>109</sup>	2013	EUA	10.322	56,4
Abdelraheem e col <sup>1</sup>	2013	Sudão	659	54,9
Martin e col <sup>71</sup>	2013	Argentina	66	56,1
Li e col <sup>66</sup>	2014	China	165	66,1
Jenssen e col <sup>53</sup>	2014	Chicago	315	53,0
Esezobor, Ladapo e Lesi <sup>29</sup>	2014	Nigéria	91	69,2
Al-jboor e col <sup>3</sup>	2016	Jordânia	64	54,7

### 3.4.3) Causas da Lesão Renal Aguda

A LRA pode estar associadas a diversas causas, de acordo com a população estudada.

Esezobor, Ladapo e Lesi, em estudo desenvolvido na Nigéria e publicado em 2015, observaram que sepse (41,8%), doenças renais primárias (29,7%) e malária (13,2%) foram as causas mais comuns de LRA grave em crianças (29). As principais causas de LRA encontradas por Olowu, em revisão de publicações na Nigéria entre 1990 e 2012, foram

nefrotoxicidade (29%), sepse (20%), depleção de volume intravascular (17,9%) e doença glomerular (13,1%) (83). Posteriormente, esse mesmo autor, junto a colaboradores, observou, em revisão sistemática, que a sepse foi responsável por 22,5% dos casos de LRA na África Sub-Sahariana, seguida das doenças glomerulares (21%) (82). A causa mais comum da lesão em crianças atendidas em uma UTIP da Jordânia, no período compreendido entre 2011 e 2013, de acordo com estudo realizado por Al-jboor e col, foi sepse (45,3%) seguida de gastroenterite aguda, (15,6%), erros inatos do metabolismo (7,8%), pós-operatório (7,8%), neoplasias malignas (6,3%) e SHU (4,7%) em crianças (3). Martin e col encontrou a sepse como a causa mais frequente de LRA extrarrenal (54,4%), enquanto a SHU foi a de maior prevalência dentre as causas renais (15,5%) em estudo realizado na Argentina, entre 2005 e 2009 (71). Ashraf e col (7), Cao e col (20) e Jenssen e col (26) revelaram, em estudos distintos, que as doenças renais primárias foram as que mais causaram LRA, respondendo por 37,1%, 57,5% e 74,2% dos casos, respectivamente. As causas mais comuns da lesão observadas por Abdelraheem e col, no Sudão, foram sepse (30.8%), glomerulonefrite aguda (11.5%), e uropatia obstrutiva (8.5%) (1), diferentemente do estudo conduzido por Li e col, na China, cujas três principais causas de LRA foram nefrotoxicidade medicamentosa (24.8%), glomerulonefrite aguda (22.4%) e sepse (15.2%) (66).

Percebe-se uma heterogeneidade dentre as causas mais prevalentes de LRA, de acordo com a população estudada. Porém, sepse e nefrotoxicidade medicamentosa aparecem como as principais etiologias de LRA por grande parte dos autores. (Tabela 5)

Tabela 5 – Estudos avaliando as principais causas de Lesão Renal Aguda

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Principal causa de LRA</b>
Martin e col <sup>71</sup>	2013	Argentina	66	Sepse (54,5%)
Cao e col <sup>20</sup>	2013	China	1.257	Urolitíase (22,4%)
Jenssen e col <sup>45</sup>	2014	Chicago	315	Síndrome Nefrótica (44%)
Abdelraheem e col <sup>1</sup>	2014	Sudão	659	Sepse (30,8%)
Esezobor, Ladapo e Lesi <sup>29</sup>	2015	Nigéria	91	Sepse (41,8%)
Olowu <sup>83</sup>	2105	Nigéria	521	Nefrotoxicidade (29%)
Oluwu e col <sup>82</sup>	2016	África Subsaariana	1.937	Sepse (22,5%)
Al-jboor e col <sup>3</sup>	2016	Jordânia	64	Sepse (45,3%)
Ashraf e col <sup>7</sup>	2016	Índia	197	Doenças Renais Primárias (37,1%)
Li e col <sup>66</sup>	2017	China	165	Nefrotoxicidade (34,8%)

### 3.4.3.1) Lesão Renal Aguda e Sepses

A LRA é uma complicação comum da sepse e o desenvolvimento de LRA aumenta a mortalidade relacionada à sepse (20).

Sepses é o maior precipitante de doenças graves em crianças (4). Dados atuais estimam que 8% das crianças em UTIPs em todo o mundo têm sepse grave em um dado momento (31).

A LRA associada à sepse está aumentando progressivamente, com crescimento estimado de 2,8% ao ano (48, 92). Isso se deve a um aumento na incidência da sepse em crianças e, com melhorias na mortalidade relacionada à sepse, os resultados em sobreviventes são cada vez mais importantes (31).

Estudos sugerem que a sepse seja a principal causa de LRA em crianças, estando associada ao quadro em 25-50% de todos os casos em pediatria (4, 23), em comparação com 7% a 10% de LRA associada à doença renal primária (23). Riyuzo e col observaram a associação entre sepse e a LRA em 71,03% dos pacientes admitidos na UTIP da Faculdade de Medicina de Botucatu entre 1990 e 1994 e esses pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade (33,7%), similar à descrita em outros estudos (92). Cao e col, em estudo multicêntrico realizado em crianças chinesas em 2008, encontraram que a sepse foi a principal causa de morte dentre as crianças que apresentaram LRA (20). O estudo realizado por Al-jboor e col revelou que a sepse foi a principal causa da lesão dentre as crianças internadas na UTIP em um hospital da Jordânia (45,3%), no período compreendido entre maio de 2011 e junho de 2013. A infecção foi identificada como um preditor independente da LRA em uma grande coorte pediátrica de 2.106 crianças gravemente doentes. Uma análise retrospectiva de 10 anos relatou sepse como uma das principais causas de LRA em 180 crianças (3) e um estudo multicêntrico da Turquia relacionou sepse e a lesão em 18% dos 472 pacientes (27). Da mesma forma, a sepse foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de LRA em um estudo observacional retrospectivo da Índia (4). A hipoperfusão mediada por sepse, levando à necrose tubular, tem sido citada como a fisiopatologia primária da LRA séptica. Numerosos mecanismos parecem estar implicados na etiologia da síndrome em crianças com sepse, mas a patogênese da LRA séptica é complexa e incompletamente compreendida (4, 92, 113). Estudos sugerem que resulte da interação entre alterações microvasculares, desregulação da homeostase inflamatória, necrose/apoptose e lesão hipóxico-isquêmica. A sepse e a lesão se propagam simultaneamente por meio de efeitos independentes sobre o tônus

vascular sistêmico, o volume intersticial, a distribuição alterada de albumina sérica e a indução de produção de óxido nítrico (3, 4, 23).

A LRA associada a sepse grave é dispendiosa e prejudicial, contribuindo para a alta mortalidade, o maior uso de recursos (suporte ventilatório, TSR) e o aumento na morbidade de pacientes (aumento na duração da internação). Além disso, as sequelas a longo prazo da LRA séptica são significativas: uma notável proporção de pacientes sobreviventes (adultos e crianças) sofre DRC, doença renal em estágio final precoce e óbito precoce (23).

O início precoce de antibióticos é associado à mortalidade reduzida - um achado que tem sido lentamente valorizado e incorporado ao cuidado de rotina de pacientes gravemente doentes. A atenção ao acúmulo de fluidos é essencial. Existe uma contribuição deletéria do acúmulo de fluidos em pacientes gravemente doentes, tanto em pacientes adultos quanto em pacientes pediátricos. Para isso, a gestão de fluidos na população de pacientes com LRA séptica, inclusive pacientes de TSR, é importante para minimizar os efeitos de edema em tecidos de órgãos-alvo. A instituição de terapia precoce na sepse é bem conhecida em pacientes gravemente doentes, porém, a noção de cuidado de suporte para a lesão (avaliações regulares de creatinina, atenção à diurese e ao peso, restrição hídrica, limitações de nefrotoxinas e contrastes, dosagem sérica de medicamentos, etc.) não é consistente no mundo (23, 113).

### **3.4.3.2) Lesão Renal Aguda e Nefrotoxicidade Medicamentosa**

Em crianças hospitalizadas, a exposição a medicamentos nefrotóxicos está entre um dos fatores que mais contribuem para a LRA, sendo responsável por cerca de 16-25% dos casos, e está associada a morbidade significativa, aumento no tempo de internação e elevado custo (30, 48, 53, 96). A exposição a três ou mais medicamentos nefrotóxicos aumenta a incidência de LRA para 30% em crianças internadas (48). Um estudo pediátrico mostrou que pacientes de UTIPs que desenvolveram a lesão foram expostos a mais medicamentos nefrotóxicos, com aumento de 2,3 a 18,5 vezes a chance de desenvolver a síndrome quando expostos a antibióticos beta-lactâmicos, glicocorticoides, AINEs, opioides (35). Estudos sugerem que pacientes gravemente doentes estão 16 vezes mais propensos a experimentar um evento adverso a medicamentos, devido a presença de comorbidades, sepse, hipotensão e uso de múltiplos medicamentos (48).

Tal fato pode ser explicado pelo aumento da vulnerabilidade do rim aos danos causados por drogas. O rim recebe cerca de 25% do débito cardíaco em repouso e é um dos principais órgãos de excreção de drogas. É exposto a uma maior concentração de drogas tóxicas do que a maioria dos outros órgãos, colocando-o em maior risco de lesão. Além disso, a toxicidade nos túbulos proximais pode aumentar significativamente devido à excreção e à reabsorção, permitindo o acúmulo de metabólitos tóxicos dentro da célula. Os rins ainda tem um papel principal na biotransformação da droga durante o qual metabólitos tóxicos eletrofilicos e moléculas reativas de oxigênio são produzidos, aumentando, assim, níveis de danos oxidativos e possíveis lesões (30).

As categorizações de LRA associada a drogas são feitas com base no mecanismo subjacente da lesão renal. A nefrotoxicidade direta ocorre por lesão tubulopitelial, nefrite intersticial, lesão glomerular ou nefropatia obstrutiva, enquanto a nefrotoxicidade indireta se desenvolve a partir do fluxo sanguíneo renal diminuído. Existem processos pró-inflamatórios e alterações na vasculatura renal que causam lesão celular, e alterações de base celular associadas à LRA foram identificadas e continuam sob investigação (48).

Dos muitos fatores de risco conhecidos e das suscetibilidades específicas do paciente que contribuem para a lesão, a administração de medicamentos nefrotóxicos fornece um dos poucos fatores de risco potencialmente modificáveis se a droga em questão puder ser removida ou substituída. É útil identificar as crianças mais susceptíveis à LRA associada a medicamentos e incentivar o uso criterioso de medicamentos nefrotóxicos e monitoramento frequente nessas populações, particularmente quando uma combinação de agentes nefrotóxicos é usada. Uma vez que a LRA tenha ocorrido, os agentes nefrotóxicos devem ser evitados tanto quanto possível para auxiliar na recuperação renal e na prevenção de recidiva (30, 48). A tarefa, no entanto, não é tão simples. Muitas dessas drogas são usadas no tratamento de condições de risco de vida para as quais não existem terapias alternativas. Os benefícios desses medicamentos para o paciente muitas vezes superam o risco potencial e, embora possam ser feitos ajustes de dose em um esforço para prevenir insultos renais futuros ou continuados, outras estratégias também devem ser consideradas (30).

Segue abaixo uma relação das drogas nefrotóxicas de uso ambulatorial e hospitalar (36). (Quadro 2)

Em seguida, uma breve discussão sobre aquelas mais comumente utilizadas na população pediátrica.

Quadro 3: Medicções nefrotóxicas.

<b>GRUPO</b>	<b>CLASSE</b>	<b>FÁRMACO</b>
Anti-hipertensivos	Betabloqueadores	Carvedilol Propranolol
	Diurético	Espironolactona
	Bloqueador de canal de Ca <sup>2+</sup>	Anlodipina
Antibióticos	Aminoglicosídeos	Amicacina Gentamicina
	Penicilinas	Amoxicilina Benzilpenicilina Oxacilina
	Penicilina + inibidores de beta-lactamase	Amoxicilina + ácido clavulânico
	Cefalosporina 1 <sup>a</sup> geração	Cefadroxil
	Cefalosporina 3 <sup>a</sup> geração	Cefotaxima Ceftriaxone Cefepime
	Macrolídeos	Eritromicina
	Quinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino Norfloxacino Ofloxacino
	Outros	Meropenem Polimixina E Rifampicina Teicoplanina Vancomicina
Anti-fúngicos		Anfotericina B convencional Fluconazol Terbinafina
Anti-virais		Aciclovir Oseltamivir
Anti-inflamatórios esteroidais	não	AAS (ácido acetilsalicílico) Cetoprofeno Diclofenado Ibuprofeno

Continuação: Quadro 3

<b>GRUPO</b>	<b>CLASSE</b>	<b>FÁRMACO</b>
Analgésicos	Não opióides	Paracetamol
	Opióides	Paracetamol + codeína Morfina Tramadol
Anti-histamínicos	Sedativos	Hidroxizine
	Não-sedativos	Cetirizina
		Desloratadina
		Fexofenadina
		Levocetirizina
Loratadina		
Quimioterápicos		Ciclosporina Cisplatina IFO Metotrexate
Outros		Alopurinol

### *Aciclovir*

O aciclovir é utilizado para o tratamento de infecções virais por *herpes simplex*. Apresenta excreção urinária através de filtração e excreção e é relativamente insolúvel na urina. A nefrotoxicidade pode ser observada em 17% a 35% dos pacientes e demanda monitoramento intenso durante todo o tratamento (41).

A nefrotoxicidade do aciclovir é classicamente atribuída à obstrução tubular secundária à cristalização do fármaco, mas a toxicidade tubular direta dos metabólitos do aciclovir também pode contribuir para o potencial nefrotóxico. Além disso, o aciclovir é transportado por transportadores de ácidos orgânicos compartilhados com certos antibióticos betalactâmicos (particularmente ceftriaxona), o que pode aumentar a nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade ocorre classicamente em até 48 horas após a exposição e é mais provável em pessoas já com LRA, exposições nefrotóxicas concomitantes e redução do volume intravascular. Para reduzir o seu potencial nefrotóxico, recomenda-se hidratar agressivamente os pacientes, administrar a medicação em 1 a 2 horas, ajustar a dose naqueles com função renal diminuída e evitar exposição a medicamentos nefrotóxicos concomitantes (41).

Dados da literatura revelam que a nefrotoxicidade do aciclovir está mais comumente associada ao uso concomitante da medicação com outros fármacos nefrotóxicos, tais como vancomicina, anfotericina B e piperacilina-tazobactam (41).

### *Aminoglicosídeos*

Os aminoglicosídeos continuam a ser uma classe antimicrobiana importante para o tratamento de infecções graves. Eles são potentes e eficazes contra muitas bactérias Gram-negativas e, quando combinados com beta-lactâmicos e inibidores da parede celular, são eficazes contra alguns organismos gram-positivos (56).

Embora o potencial nefrotóxico dos aminoglicosídeos tenha sido bem estabelecido, seu uso é frequentemente necessário dentre a população pediátrica e seus principais representantes são a gentamicina e a ampicilina. Em crianças, elas estão implicadas na LRA a uma taxa de 10% a 30% (30, 41). Estudos sugerem que a lesão secundária ao uso de aminoglicosídeos está associada ao aumento de permanência hospitalar e aumento dos custos (26).

Os aminoglicosídeos constituem medicamentos filtrados livremente na urina e são quase totalmente excretados pelos rins. Acumulam-se nos túbulos proximais por endocitose e transportadores catiônicos, gerando dano celular por acúmulo lisossomal, ruptura de membrana, interrupção da produção de proteínas, interrupção da produção de adenosina trifosfato mitocondrial e estresse oxidativo. Aproximadamente 10–15% dos aminoglicosídeos filtrados acumulam-se no córtex renal em concentrações que podem exceder as concentrações sistêmicas medidas. Como resultado de seu impacto na função tubular, a nefrotoxicidade pode resultar em várias anormalidades eletrolíticas, incluindo hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e acidose. A maioria dos pacientes pode se recuperar, mas alguns progridem para nefrite intersticial crônica (48).

Os fatores de risco para nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos incluem elevados níveis séricos, função renal basal alterada, duração da terapia superior a 5 dias, doença hepática concomitante, hipoalbuminemia, uso de medicamentos nefrotóxicos concomitantes, hipovolemia, sepse. A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos pode levar a necrose tubular aguda e DRC, com aumento da morbidade e mortalidade a curto e longo prazo (3, 25, 30, 48).

As estratégias de prevenção de LRA associada a aminoglicosídeos incluem o uso com intervalos prolongados, administração durante períodos ativos do dia, limitação da duração da terapia, monitoramento das concentrações séricas de fármaco e função renal (30, 48).

A nefrotoxicidade sinérgica e o desenvolvimento de LRA com terapia combinada de aminoglicosídeos e vancomicina é tão alta quanto 30%. Assim, deve-se limitar o uso de medicamentos nefrotóxicos individuais em crianças com alto risco de LRA, assim como o uso de múltiplos agentes nefrotóxicos (48).

### *Anfotericina B*

A anfotericina B convencional (desoxicolato de sódio) é um antifúngico e antiparasitário de amplo espectro que tem sido usado como terapia padrão para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas e leishmaniose, desde sua introdução na prática clínica na década de 50 (15, 30, 99).

A nefrotoxicidade representa o efeito colateral mais significativo da anfotericina B (15, 30). Estudos sugerem que esta droga pode causar danos nos rins em cerca de oito em cada dez pacientes tratados. A nefrotoxicidade induzida por anfotericina B está associada a maior tempo de hospitalização, aumento dos custos de saúde e maior número de mortes (15).

A anfotericina B leva a uma vasoconstrição direta e causa uma profunda redução do fluxo sanguíneo renal, além de alterar a permeabilidade da membrana das células tubulares. A LRA surge de uma combinação de isquemia e insultos tóxicos. Ocorre elevação da creatinina sérica, que pode estar acompanhada de acidose tubular, caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica, hiponatremia, hipocalemia e hipomangnesemia (92). Algum grau de diminuição da função renal foi relatado em até 80% dos pacientes submetidos a terapia com a anfotericina B e sabe-se que incidência relatada de LRA induzida pelo fármaco aumenta com a dose cumulativa administrada. (15, 30).

Os fatores de risco para a LRA induzida por anfotericina B incluem a insuficiência renal crônica, administração rápida da medicação, grande dose diária e duração prolongada da terapia. O desoxicolato, um componente da anfotericina B, também é considerado responsável pela toxicidade direta dos túbulos renais (30).

Formulações lipossômicas de anfotericina B foram desenvolvidas para reduzir a toxicidade associada ao tratamento com droga e demonstraram ser menos nefrotóxicas, uma vez que não contêm desoxicolato (15, 30, 41, 56). A formulação lipossômica da anfotericina

B incorpora o fármaco antifúngico numa bicamada lipossômica, composta por fosfolipídios e colesterol. Quando o lipossoma atinge a célula fúngica, é rompido e o fármaco é libertado para a membrana celular fúngica, onde se liga ao ergosterol. O lipossoma mantém sua integridade nas células, resultando em toxicidade mínima (15). A presença de nefrotoxicidade pelas formulações lipídicas é de aproximadamente 13%, o que é consideravelmente menor do que as formulações com desoxicolato (30).

Fatores de risco para nefrotoxicidade incluem maior duração do tratamento, uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos e gravidade da doença. O risco de nefrotoxicidade pode ser diminuído, evitando-se a exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos (41).

As estratégias de prevenção da nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B incluem hidratação venosa antes e após a administração da droga, uso de formulações lipossômicas, limitação da duração da terapia e consideração de uma infusão contínua de dose baixa por um período de 24h em vez de uma dose grande em intervalos definidos (30).

#### *Antiinflamatórios não esteroideais (AINEs)*

Os AINEs são comumente usados como analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. A indometacina, em particular, é um fármaco importante para o tratamento da persistência do ducto arterioso em lactentes. AINEs estão amplamente disponíveis, colocando um grande número de pessoas em risco por seus efeitos adversos (30).

Um desses efeitos adversos é a LRA, com uma incidência de 2,7% em crianças hospitalizadas e adolescentes (30, 48). Estudos sugerem que até 35% dos casos de LRA induzida por droga estejam associados ao uso de AINE (25). Existem dois mecanismos através dos quais os AINEs causam LRA: alterações na perfusão renal e NIA. Acredita-se que o primeiro seja responsável por 78% dos casos de LRA, enquanto o segundo representa 22%. Os AINEs podem alterar a perfusão renal atuando como inibidores da ciclooxigenase (COX). A COX é responsável pela produção de prostaglandinas, que têm um efeito vasodilatador na arteríola glomerular aferente. Embora seja improvável que as prostaglandinas tenham grande impacto em crianças com volume circulante normal, em indivíduos com depleção de volume, seu papel como vasodilatadores torna-se mais importante para manter a perfusão renal adequada. A síntese de prostaglandinas bloqueadas leva à vasoconstrição não controlada da arteríola aferente, resultando em redução da TFG e, por fim, isquemia renal e necrose tubular

aguda. As crianças que recebem AINEs também podem apresentar síndrome nefrótica (30, 48).

Embora os pacientes geralmente se recuperem, um estudo mostrou que cerca de 30% das crianças apresentavam dano miccional leve e persistente (85). Estratégias preventivas incluem evitar AINEs e/ou monitorar os de alto risco, incluindo crianças com depleção de volume, doença renal preexistente ou uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas. Embora tenham sido feitas tentativas para desenvolver AINEs menos nefrotóxicos, até onde sabemos, nenhuma farmacoterapia está sendo avaliada como medida preventiva (30).

### *Ceftriaxona*

A ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração que é amplamente utilizada para tratar infecções durante a infância. A meia-vida longa no plasma e a dose diária única são as principais vantagens deste agente. Aproximadamente 33% a 67% da ceftriaxona é excretada na urina não metabolizada, sendo o restante excretado por via biliar. Estudos clínicos demonstraram que a ceftriaxona pode causar pseudolitíase biliar, nefrolitíase e “barro biliar”, especialmente em crianças. A ceftriaxona em doses terapêuticas pode cristalizar com o cálcio na urina e aderir à superfície das células tubulares renais. A nefrolitíase grave pode causar LRA pós renal (64).

Li e col, em estudo sobre ceftriaxone e LRA, encontraram 31 casos de LRA pós renal associado a ceftriaxona, entre os anos de 2003 e 2012 em Xangai. A abordagem da nefrolitíase permitiu a completa recuperação da função renal em todos os casos. Felizmente, os cálculos renais de ceftriaxona são pequenos, permanecem assintomáticos e não necessitam de tratamento específico (64).

### *Vancomicina*

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo comumente utilizado para tratar infecções Gram-positivas, incluindo aquelas causadas por *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). É amplamente utilizada como terapia empírica para sepse e em infecções confirmadas por esses dois agentes (14, 18).

O risco nefrotóxico associado ao uso vancomicina tem sido debatido desde a introdução do fármaco na década de 1950 e após melhorias nos procedimentos de purificação.

A pureza da vancomicina é atualmente estimada em cerca de 95% e acredita-se que a nefrotoxicidade seja limitada. No entanto, evidências demonstram a presença continuada de subprodutos da fermentação, estresse oxidativo direto ou nefrite intersticial alérgica associados ao uso da droga (48, 53). Acredita-se que o mecanismo de lesão do rim seja o resultado de danos no túbulo proximal (14).

Estudos pediátricos revelam que 7,2 a 14,4% das crianças que receberam vancomicina intravenosa por mais de 48 horas desenvolveram LRA. Pesquisas mostraram que a LRA associada à vancomicina em crianças tem sido associada a concentrações mínimas ( $\geq 15$  mg/L) e a uma duração mais longa do tratamento (53). A nefrotoxicidade por vancomicina é provavelmente aumentada em crianças com uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos. A nefrotoxicidade sinérgica e o desenvolvimento de LRA com terapia combinada de aminoglicosídeos e vancomicina é tão alta quanto 30% em adultos gravemente doentes. Deve-se limitar o uso de medicamentos nefrotóxicos individuais em crianças com alto risco de LRA, assim como o uso de múltiplos agentes nefrotóxicos (48).

Knoderer e col encontraram, em estudo publicado em 2015, uma incidência de LRA de quase 13% em pacientes que receberam vancomicina por pelo menos oito dias (sem LRA durante a primeira semana de terapia); esta incidência é consistente com pesquisas anteriores, nos quais as taxas de LRA tardias variam de 13,7% a 19,4% (53). Aqueles que receberam 15 dias ou mais da medicação foram 2,6 vezes mais vulneráveis à nefrotoxicidade induzida pela vancomicina do que os que receberam um período mais curto, entre 8 a 14 dias. Idade inferior a um ano, duração da vancomicina  $\geq 15$  dias, presença de sepse, presença de diagnósticos oncológicos e administração concomitante de aciclovir endovenoso, aminoglicosídeo, anfotericina ou piperacilina-tazobactam foram todos fatores associados ao aumento do risco de LRA tardia (55).

Em recente estudo, publicado em 2018, Moffet e col observaram que a LRA moderada a grave associada ao uso de vancomicina não é frequente em pediatria e relaciona-se ao uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos e também à dose total de vancomicina. As concentrações séricas de vancomicina não foram consideradas preditores úteis de LRA na população pediátrica (76).

### *Polimixina E*

A polimixina E, ou colistina, é um antibiótico antigo que foi usado até o início dos anos 80. Devido à sua toxicidade, entrou em desuso para tratar infecções causadas por bacilos Gram-negativos por muitos anos. No entanto, o surgimento de isolados multirresistentes de bacilos Gram-negativos, como *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, renovou o interesse por essa droga antiga por sua atividade contra patógenos multirresistentes. A toxicidade renal é o efeito adverso mais comum da polimixina E. O mecanismo da toxicidade renal não é exatamente claro, mas a tubulopatia proximal e a toxicidade do uroepitélio foram observadas em alguns estudos. Tem sido relatado que a nefrotoxicidade da polimixina E é geralmente leve e reversível (10, 48, 76, 106, 116).

As taxas de LRA induzida por polimixina E relatadas na literatura variam entre 11% e 53,5% (24, 29, 39, 50, 58, 79, 87, 95, 107). Essa variabilidade pode ser atribuída à dose e à duração das terapias e às diferentes definições de LRA (39).

Em estudo multicêntrico realizado por Gul e col na Turquia, no período de 2012 a 2014, a incidência global de LRA em pacientes tratados polimixina E foi de 34,3%. Os autores observaram que maiores níveis de creatinina basal, uso concomitante de diuréticos de alça e maiores dosagens diárias totais de polimixina E foram fatores de risco independentes para LRA (39).

Embora o fármaco seja utilizada há mais de 50 anos, os níveis das doses mais eficazes e menos tóxicas ainda não são claros. Uma razão pode ser as diferentes recomendações de dosagem incluídas em várias formas de produtos de polimixina E. Na maioria dos estudos publicados, observou-se relação estatisticamente significativa entre a duração e dosagem da polimixina E e o desenvolvimento de LRA. Uma maior dose diária total de polimixina E foi considerada um risco independente ao desenvolvimento de LRA (39).

### *Quimioterápicos*

Avanços no diagnóstico, tratamento e transplante de medula óssea em doenças oncohematológicas melhoraram a sobrevida dos pacientes. Esse grupo de pacientes apresenta um risco particularmente alto de LRA e sequelas renais de longo prazo, especificamente em relação à exposição nefrotóxica (48). Os quimioterápicos estão entre os fármacos mais comumente envolvidos na toxicidade renal induzida por drogas. O uso desses agentes em combinação pode potencializar os efeitos perigosos de drogas tóxicas renais típicas (30).

Em um estudo que avaliou a LRA em UTIP, a SHU e patologias hemato-oncológicas representaram 36% dos casos. A rápida degradação celular, que pode resultar do início da quimioterapia em crianças com leucemia e linfoma, pode levar a nefropatia por ácido úrico ou cristalização de fosfato de cálcio no rim. A lesão renal associada à síndrome de lise tumoral está associada ao bloqueio do lúmen tubular da precipitação de cristais ou a alterações no fluxo sanguíneo renal (48).

Vários dos agentes quimioterápicos, incluindo IFO, platinas e metotrexato (MTX), podem causar LRA. As crianças que recebem transplantes de medula óssea e órgãos sólidos são geralmente tratadas com inibidor de calcineurina como uma forma de imunossupressão. Essa droga pode causar LRA por vasoconstrição renal, bem como contribuir para a DRC. A ciclosporina A, um conhecido inibidor de calcineurina que continua a ser usado na população pediátrica pós transplante de medula óssea, também pode causar LRA a partir da síndrome hemolítica urêmica (48).

#### ✓ Ifosfamida

A IFO é usada no tratamento de tumores sólidos em crianças e adultos. Embora não seja necessariamente a primeira linha, está incluída em muitos protocolos de quimioterapia pediátrica. Está associada a alta incidência de dano renal observada em crianças, com 30% das crianças tratadas com IFO sofrendo algum grau de comprometimento renal. Geralmente, o túbulo proximal é o principal sítio de toxicidade, explicando porque as crianças mais gravemente afetadas podem sofrer da síndrome de Fanconi. O glomérulo também pode ser afetado, com 30% das crianças desenvolvendo TFG reduzida. Acredita-se que a nefrotoxicidade causada por IFO seja o resultado do estresse oxidativo causado pelo metabólito cloroacetaldeído produzido durante sua biotransformação no rim. Como resultado, podem ocorrer raquitismo hipofosfatêmico, acidose dos túbulos renais (proximal e distal), diabetes *insipidus* e hipocalemia. No caso da toxicidade renal, as tubulopatias e a toxicidade glomerular mostraram pouca ou nenhuma melhora ao longo do tempo (30).

Os fatores de risco para nefropatia induzida por IFO incluem idade, com menores de cinco anos apresentando maior risco, dose cumulativa, nefrectomia unilateral prévia e, ainda mais importante, terapia prévia ou atual com platina (30).

#### ✓ Cisplatina (CIS)

A CIS pode levar a LRA por toxicidade das células tubulares renais, resultante de um estresse oxidativo, apoptose e inflamação provocados pela CIS.

Com uma taxa de cura de 90% para alguns tipos de câncer, a CIS é um agente quimioterápico pediátrico efetivo que apresenta claros benefícios. No entanto, a LRA está presente em 6-35% dos pacientes dentre os sete dias após receberem uma dose única, e em 50-75% dos pacientes tratados com múltiplas doses (8, 30).

A CIS afeta o segmento S3 do túbulo proximal e a nefrotoxicidade é geralmente marcada pelo aumento da creatinina sérica e uma diminuição da TFG, juntamente com hipomagnesemia e hipocalemia. Os fatores de risco incluem dose cumulativa, desidratação, uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos e hipoalbuminemia (30).

#### ✓ Metotrexato

O medicamento nefrotóxico metotrexato (MTX) tem ampla gama de uso, devido não apenas aos seus efeitos antiproliferativos, mas também imunossupressores. É particularmente usado em crianças em tratamento de leucemia linfoblástica aguda. É utilizado em regimes de dose baixa ou alta, com apenas regimes de doses elevadas resultando em LRA (30).

A incidência geral de LRA causada pela alta dose de MTX é de cerca de 2%. O MTX e seus metabólitos podem precipitar dentro dos túbulos renais devido à sua baixa solubilidade em pH ácido, resultando em obstrução tubular e, conseqüentemente, levando à diminuição da TFG e morte celular tubular. A redução da TFG, por sua vez, diminui a capacidade renal de excretar o MTX, considerando o fato de 90% da medicação ser excretada pelos rins, o que resulta em concentrações sistêmicas tóxicas. Os fatores de risco incluem o estado de hidratação e o pH urinário, estando mais vulneráveis aqueles pacientes desidratados ou que têm um pH ácido. A nefrectomia unilateral e o uso concomitante de drogas tóxicas renais também são fatores de risco (30).

Com relação às conseqüências a longo prazo, a LRA secundária ao MTX é completamente reversível. Porém, concentrações elevadas de MTX secundárias a redução da TFG reduzem as concentrações de folato nas células normais resultando em intoxicação (30).

Com relação às estratégias de prevenção e tratamento, a LRA causada pelo MTX pode ser reduzida, embora não completamente mitigada, com estratégias de hidratação e alcalinização da urina. As estratégias previnem a concentração da MTX ao longo dos túbulos,

bem como aumentam sua solubilidade, que é dependente de concentrações sistêmicas. Atualmente, a leucovorina é administrada rotineiramente em torno de 24-36h após o MTX, reestabelecendo as concentrações de folato (30).

#### **3.4.4) Lesão Renal Aguda e Tempo de Internação Hospitalar**

Segundo a literatura, o tempo médio de internação em pacientes com LRA na UTIP varia de 9 (97) a 51 dias (8) (média: 25,8 dias). Em relação aos pacientes sem LRA, estudos revelam que o tempo médio de internação na UTIP varia de 2 (97) a 23,2 (8) (média: 12) dias, sendo de 0,86 (86) a 2,8 (8) (média: 2,3) vezes mais curto quando comparado ao tempo de internação na UTIP de pacientes com a lesão.

Em 2013, Sutherland e col encontraram que a LRA foi associada a um tempo médio de internação hospitalar prolongado (9 dias), sendo maior entre os neonatos (29 dias), LRA necessitando TSR (21 dias) e LRA em UTIP (29 dias) (108).

O mesmo autor, junto a outros colaboradores, em estudo realizado em 2015 na Califórnia, observou que o tempo de internação foi maior entre as hospitalizações de pacientes com LRA, de acordo com os três critérios avaliados: pRIFLE, 9 *versus* 4 dias; AKIN, 10 *versus* 4 dias; KDIGO, 10 *versus* 4 dias. De acordo com pRIFLE, a média do tempo de permanência hospitalar foi de 7 dias (IQR, 4-12 dias) para o estágio 1, 13 dias (IQR, 7-25 dias) para o estágio 2 e 11 dias (IQR, 5-27 dias) para o estágio 3; utilizando o critério AKIN, essa média foi 7 dias (IQR, 4-13 dias) para o estágio 1, 12 dias (IQR, 7-23 dias) para o estágio 2 e, para o estágio 3, 20 dias (IQR, 10-44 dias); já conforme o KDIGO, a média foi de 8 dias (IQR, 4-14 dias) para o estágio 1, 12 dias (IQR, 7-23 dias) para o estágio 2, e 13 dias (IQR, 7-30 dias) para estágio 3. Quando as hospitalizações foram divididas em internações na UTIP e em enfermaria, maior gravidade da LRA esteve associada a maior tempo de internação em ambas as três definições (107). (Tabela 6)

Tabela 6 – Média de tempo de internação hospitalar, em dias, em pacientes com Lesão Renal Aguda, de acordo com os critérios pRIFLE, AKIN e KDIGO, segundo estudo de Sutherland e col (107).

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
pRIFLE	7	13	11
AKIN	7	12	20
KDIGO	8	12	13

Fonte: Sutherland e col, 2015.

Corroborando os estudos de Sutherland e col, Kaddourah e col encontraram que os estágios máximos da LRA foram associados com o maior tempo de internação (50).

Schneider e col revelaram que, pacientes com LRA no momento da internação, tiveram tempo de internação hospitalar duas vezes maior do que aqueles com função renal normal, e aqueles que tiveram LRA durante a internação na UTIP tiveram um aumento de quatro vezes no tempo de permanência na UTIP, em relação às crianças que não cursaram com LRA (97).

Em estudo realizado por Al-jboor e col, o tempo de internação hospitalar variou de 5 a 28 dias, com média de permanência na UTIP, de crianças com LRA, igual a  $11,3 \pm 2$  dias, enquanto a média para crianças gravemente doentes sem LRA foi de  $6,4 \pm 2$  dias (3). Também Miklaszewska e col observaram que o tempo médio de internação na UTIP foi de 35 dias para pacientes com LRA e 9,6 dias para pacientes sem LRA, sendo, portanto, 3,6 vezes menor o tempo de internação entre os pacientes sem LRA (75).

Sileanu e col encontraram que o diagnóstico de LRA foi associado a um aumento de aproximadamente duas vezes no tempo de permanência hospitalar tanto em UTIP quanto em enfermaria (103).

### 3.4.5) Lesão Renal Aguda e Ventilação Mecânica

Não apenas a doença grave pode contribuir para a LRA, a ventilação mecânica prolongada pode ser um efeito direto da LRA. Estudos revelam que crianças gravemente doentes que desenvolveram LRA foram ventiladas por 2,3 dias a mais do que aquelas que não desenvolveram LRA e houve um aumento proporcional no tempo de ventilação mecânica de acordo com a gravidade da LRA (101).

Em estudo conduzido por Miklaszewska e col, a ventilação mecânica foi DRC de suporte ventilatório em crianças com LRA variou de 26,7% (96) a 63,8% (97) (média 46,3%) (75).

Al-jboor e col, em estudo realizado na Jordânia, encontrou que 36% das crianças com LRA estavam em ventilação mecânica. Esse mesmo estudo revelou que crianças com LRA em ventilação mecânica apresentaram maior taxa de mortalidade em comparação com crianças com LRA sem a necessidade de ventilação mecânica (3).

Kaddourah e col observou que pacientes com LRA tiveram maior oferta e duração de ventilação mecânica do que os pacientes sem LRA. Um aumento no estágio da LRA foi associado ao aumento do uso e duração da ventilação mecânica (50).

Segundo McCaffrey e col, crianças que necessitam de internação em uma UTIP correm um risco muito maior de desenvolver LRA (73). Em um estudo norte-americano envolvendo 150 crianças criticamente doentes que estavam em ventilação mecânica invasiva, 82% desenvolveram LRA por critérios pRIFLE (48,8% delas atingiram pRIFLE R, 26% atingiram o pRIFLE I e 25,2% atingiram o pRIFLE F) (2).

#### **3.4.6) Lesão Renal Aguda e Uso de Vasopressor**

Junto à ressuscitação volêmica, o uso dos vasopressores é extremamente importante na manutenção da estabilidade hemodinâmica; no entanto, seu uso é frequentemente associado a LRA. O KDIGO recomenda seu uso associado a fluidos, mas não faz distinção entre os vasopressores comumente usados - noradrenalina, vasopressina ou dopamina. A vasopressina pode oferecer valor adicional, uma vez que os pacientes com choque séptico são relativamente deficientes em vasopressina e a administração desta amina melhora o tônus vascular e a pressão arterial. Em um estudo multicêntrico, entretanto, em que pacientes sépticos receberam noradrenalina ou norepinefrina e vasopressina, não houve efeito benéfico significativo da vasopressina. Por outro lado, naqueles pacientes com menor gravidade, a vasopressina reduziu a mortalidade (56).

Os estudos, em geral, associam o uso de vasopressores a maiores taxas de mortalidade em pacientes com LRA, sobretudo em LRA séptica (100).

#### **3.4.7) Lesão Renal Aguda e Mortalidade**

Pequenos aumentos no nível da creatinina sérica estão associados ao aumento significativo da mortalidade e da utilização de recursos hospitalares (1, 81, 100).

O atraso diagnóstico da LRA em crianças limita a possibilidade de início do tratamento adequado e pode contribuir para a alta mortalidade associada à LRA em países em desenvolvimento.

Segundo a literatura, a taxa média de mortalidade em pacientes hospitalizados em UTIP com LRA varia de 8,9% (84) a 55,4% (118) (média: 28,5%), sendo de 1,3 a 12 (média: 10,2) vezes maior quando comparada à taxa geral de mortalidade nessas unidades. Em estudo conduzido por Miklaszewska e col, 40% das crianças com LRA foram a óbito, sendo o valor 4,4 vezes maior em comparação com a taxa de mortalidade total na UTIP (no período analisado, a mortalidade entre as crianças sem LRA foi de 9%) (75).

Esezobor, Ladapo e Lesi encontraram, em seu estudo, que a mortalidade foi maior naqueles pacientes com LRA menores de 5 anos, apresentando sepse associada e com necessidade de TSR. Um terço das crianças com LRA grave nesse estudo evoluiu para óbito, destacando a elevada taxa de mortalidade associada à LRA (29).

Uma metanálise realizada por Olowu na Nigéria, com publicações de janeiro de 1990 a dezembro de 2012, revelou uma taxa média de mortalidade por LRA, nesse país, de  $50,4 \pm 25,2\%$  (variação: 28,4 - 86,5%) (83). Posteriormente, tal autor e colaboradores encontraram, segundo estudo publicado em 2016 no *The Lancet*, uma mortalidade de 34% dentre crianças com LRA na África Subsaariana (82).

Al-jboor e col, em estudo conduzido em UTIP na Jordânia, observou uma taxa de mortalidade em crianças gravemente doentes sem LRA de 58,7%, enquanto nas crianças com LRA essa taxa foi de 73,4%. A taxa de mortalidade em pacientes que receberam TSR foi de 71,4% e foi maior (81,5%) em pacientes que receberam ventilação mecânica e significativamente maior em pacientes com múltipla disfunção de órgãos (90,3%). Maiores taxas de mortalidade foram observadas na faixa etária mais jovem, especialmente abaixo de um ano de vida (3), dado corroborado por estudo de Abdelraheem e col, no Sudão, em que 62,9% das crianças que foram ao óbito tinham idade menor que um ano (1).

A mortalidade encontrada por Martin e col em crianças com LRA, admitidas na UTIP de um hospital em Buenos Aires – Argentina, foi de 44% (29 de 66 pacientes), enquanto a mortalidade na população total estudada foi de 11,8% (177 de 1.496 pacientes). A necessidade de TSR foi o melhor preditor de mortalidade (71).

Sutherland e col, em estudo que comparou os três critérios diagnósticos de LRA (pRIFLE, AKIN e KDIGO), observaram que mortalidade foi maior entre pacientes com LRA em todas as definições (pRIFLE, 2,3% *versus* 0,8%; AKIN, 2,7% *versus* 1,0%; KDIGO, 2,5% *versus* 1,0%). Na UTIP, internações com LRA tiveram mortalidade significativamente maior do que aquelas sem LRA (pRIFLE, 13,4% *versus* 1,8%; AKIN, 16,0% *versus* 2,3%; KDIGO, 15,3% *versus* 2,3%). Em comparação com o estágio de gravidade da LRA, a mortalidade foi significativamente maior nos estágios 2 e 3 nas três definições (107). (Tabela 7)

Tabela 7 – Mortalidade em pacientes com Lesão Renal Aguda, de acordo com os estágios dos critérios pRIFLE, AKIN e KDIGO, segundo estudo de Sutherland e col (107).

	Sem LRA	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
pRIFLE	1,8%	5,5%	10,6%	35,9%
AKIN	2,3%	8,7%	13,2%	30,4%
KDIGO	2,3%	6,4%	10%	32,3%

Fonte: Sutherland e col, 2015.

Esse mesmo autor, em estudo realizado em 2013, já havia encontrado que, em pacientes com LRA, a mortalidade foi de 15,3%, ao passo que entre as internações não-LRA, a taxa foi de 0,6%. A mortalidade foi maior entre as crianças que necessitaram de cuidados intensivos (32,8% *versus* 9,4%) ou TSR (27,1% *versus* 14,2%) (108).

Diferentemente das taxas encontradas em outros estudos, a mortalidade por LRA em pacientes admitidos em 27 hospitais da China, segundo estudo de Cao e col, foi de 3,4% (43 mortes de 1.257 pacientes com LRA), sendo a sepse a causa mais comum de morte (20).

Na Arábia Saudita, Al-Otaibi e col observaram que a mortalidade entre crianças admitidas na UTIP com LRA foi superior a 40%, a maioria das quais ocorrendo nos primeiros dois meses de seguimento. No hospital em estudo, a taxa de mortalidade foi de 28% (4).

Ashraf e col encontraram uma taxa de mortalidade geral de 21,3% dentre os pacientes com LRA estudados; todas as mortes ocorreram entre os pacientes da UTIP, resultando numa taxa de mortalidade de 42,2% em pacientes com LRA na UTIP (7).

Um estudo conduzido por Yadav e col no Nepal, sobre o padrão das doenças renais em crianças, encontrou uma mortalidade de 5%, sendo que a LRA foi a principal causa de morte (72,7%) (115). Estudo semelhante realizado por Ladapo, Esezobor e Lesi, na África, evidenciou uma mortalidade geral de 14,4% por doenças renais na infância, com a LRA representando 36,6% das mortes (59).

A mortalidade dentre os pacientes com LRA foi significativamente maior do que entre as admissões de pacientes não-LRA (15,3% *versus* 0,6%), segundo McCaffrey e col em estudo realizado nos Estados Unidos. Em relação a crianças que necessitam de cuidados em UTIP, a mortalidade encontrada foi de 27,4%, ao passo que a mortalidade geral foi de 2,4% (73).

Pol e col avaliaram 139 casos de LRA em uma UTIP na Espanha, dos quais 32,4% evoluíram para óbito (88).

Percebe-se que, em diferentes regiões do mundo, a taxa de mortalidade associada a LRA permanece elevada. A melhor maneira de se reduzir tal taxa é a prevenção da LRA, bem como o diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica em tempo hábil.

### **3.4.8) Lesão Renal Aguda e Terapia de Substituição Renal**

A terapia de substituição renal (TSR) é o processo de suporte da função renal por meio da aplicação de métodos extracorpóreos intermitentes ou contínuos (hemodiálise) ou paracorpóreos (diálise peritoneal) ou, em última análise, por transplante renal. A escolha da modalidade de TRS depende das características do paciente, como idade, gravidade da doença, comorbidades associadas, indicações para TSR, local de realização do procedimento (UTIP ou ambulatório) e recursos disponíveis, que incluem tanto recursos financeiros quanto humanos, além de equipamentos (31). Na maioria dos países e regiões em desenvolvimento do mundo, a diálise peritoneal permanece como o método predominante de TSR, especialmente em crianças, devido à sua relativa facilidade e menor custo quando comparado à hemodiálise (1, 46, 65, 79, 90, 117).

A decisão de iniciar a TSR em pacientes criticamente doentes com LRA grave pode depender de numerosos fatores e é, portanto, um processo complexo (9). Como consequência, o momento ideal para o início da TSR permanece incerto. Teoricamente, a TSR pode atenuar a lesão dos órgãos renal e não renais e, potencialmente, se traduzir em melhora da sobrevida e recuperação mais precoce da função renal (22, 71). No entanto, o início precoce da TSR pode envolver pacientes que recuperariam a função renal apenas com tratamento conservador. Consequentemente, isso resultaria em TSR desnecessária, com riscos potenciais, levantando uma importante questão ética.

O Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial) foi um estudo prospectivo randomizado criado por

Zarbock e col, com o objetivo de analisar a influência do momento TSR na sobrevivência de pacientes críticos com LRA. O que se sabe, até o momento, é que as taxas de mortalidade são maiores dentre os pacientes que iniciaram a TSR mais tardiamente, em relação aos que iniciaram precocemente (119). Gaudry e col concluíram, entretanto, em estudo envolvendo pacientes gravemente enfermos adultos com LRA grave, que não há diferença significativa na mortalidade com uma estratégia de início precoce em comparação com o início tardio da TSR (34).

Ao indicar a TSR, alguns fatores devem ser considerados, tais como as concentrações séricas de potássio, creatinina e uréia; o balanço hídrico; o débito urinário; o curso geral da doença do paciente; e a presença de outras complicações. Indicações absolutas para o início do TSR incluem anúria, oligúria grave, hipercalemia grave, acidose metabólica grave, sobrecarga hídrica (sobretudo se não responsiva a diuréticos), azotemia acentuada e complicações clínicas da uremia (tais como encefalopatia, pericardite, neuropatia) (57).

Estudos sugerem que pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA grave, que necessitam de TSR, apresentam taxas de mortalidade de 30% a 50% (42, 77, 108, 109).

Abdelraheem e col, em estudo conduzido na África, encontraram que 72,3% das crianças com LRA necessitaram de TSR, sendo a diálise peritoneal a modalidade mais usada (52,4%). Poucas crianças receberam hemodiálise, enquanto outras receberam ambas as modalidades. Em média, a diálise peritoneal foi realizada por 4,5 dias (intervalo: 2 a 9 dias), sendo que 27 crianças necessitaram da TSR por mais de 5 dias. Destas, 17 foram transferidas para hemodiálise (devido a mau funcionamento do cateter, infecção ou falta de resposta), 11 pacientes recuperaram a função renal e nove pacientes continuaram a diálise peritoneal por 2,5 a 3 meses, com recuperação de três pacientes, duas crianças com DRC e outras três crianças com doença renal em estágio terminal (1).

Li e col, na China, observaram que 26 pacientes receberam TSR (25 casos de diálise peritoneal e um caso hemodiálise). Destes pacientes, 18 casos apresentaram recuperação da função renal, três morreram e cinco evoluíram para DRC (66).

Em estudo de Esezobor, Ladapo e Lesi 37,4% das crianças com LRA evoluíram para TSR. Destas, 64,3% foram a óbito (29).

A TSR foi necessária em metade das crianças com LRA em estudo conduzido por Miklaszewska e col; a média da duração do TSR foi de 11,4 dias (ou 32,6% do total de internações na UTIP). Os métodos mais utilizados foram diálise peritoneal (50%) e

hemodiálise contínua (25%). A duração média da LRA no grupo de crianças investigadas foi de 12,2 dias, o que equivaleu a 60% do tempo total de internação na UTIP (75).

Al-jboor e col observaram que cinco crianças necessitaram de diálise peritoneal, de um total de 64 crianças com LRA identificadas no estudo, sendo que três delas morreram. Uma das crianças recuperou a função renal, enquanto a outra evoluiu com DRC. Ainda de acordo com esse estudo, duas crianças precisaram de hemodiálise e ambas morreram. Entre as crianças com LRA que receberam TSR, a taxa de mortalidade foi de 71,4% (3).

Martin e col encontraram que, das 66 crianças que desenvolveram LRA, 22 necessitaram de TSR, sendo 12 tratadas com diálise peritoneal, três com hemodiálise e quatro com hemodiafiltração contínua; três pacientes foram tratados com mais de uma modalidade de TSR. A necessidade de TSR apareceu, nesse estudo, como um fator de risco independente de mortalidade (71).

Segundo Sutherland e col, a TSR foi necessária em 8,8% dos casos de LRA e usada, apresentando maior prevalência dentre em crianças de um mês de idade (9,8%). As internações por LRA com necessidade de TSR apresentaram maior mortalidade (27,1% *versus* 14,2%) (108).

Diferentemente dos demais estudos, Kaddourah e col observaram que apenas um pequeno número de pacientes com necessidade de TSR (1,5%), no período de tempo avaliado (50).

Em estudo de Cao e col, 15,11% pacientes evoluíram para TSR. Desses, 41,1% foram submetidos a hemodiálise intermitente, 34,2% a diálise peritoneal intermitente, 5,8% a hemofiltração venovenosa contínua e, os demais, a outros tipos menos comuns de TSR (20).

Olowu e col encontraram taxas elevadas de indicação de TSR em meta-análise que utilizou artigos publicados entre janeiro de 1990 e novembro de 2014 – 66% das crianças com LRA demandaram TSR, sendo a diálise peritoneal a modalidade predominante (80%). Tal estudo traz ainda que apenas 64% das crianças com indicação de TSR tem acesso ao tratamento, revelando ainda um atraso médio de 3,3 dias entre a admissão hospitalar e o início da TSR. Não houve diferença na mortalidade entre crianças que receberam diálise peritoneal em relação àquelas que receberam hemodiálise nesse estudo. A mortalidade geral relatada em crianças com LRA não dialítica foi menor do que naquelas que receberam TSR (16,22% *versus* 28,54%) (82).

Em 60,1% dos pacientes com LRA, em estudo desenvolvido por Pol e col na Espanha, a TSR foi necessária, sendo que 45% das crianças foram submetidas a diálise peritoneal. Dentre as crianças que foram a óbito, 60% estavam em TSR (88).

Apesar dos avanços tecnológicos na TSR, a LRA continua associada a resultados ruins. Na maioria dos pacientes, a recuperação da função renal é geralmente observada; entretanto, muitos pacientes permanecem dependentes de TSR ou evoluem para LRA (57).

#### **4) Conclusões**

A falta de consenso na definição e estadiamento da LRA em pediatria pode levar ao atraso diagnóstico e conseqüente atraso no início da terapêutica a ser instituída. A morbimortalidade dos pacientes pediátricos que evoluem com LRA permanece elevada em serviços de todo o mundo, sobretudo em países em desenvolvimento. Torna-se de extrema importância o reconhecimento precoce do quadro nos pacientes admitidos nos serviços de saúde, sobretudo nas UTIPs.

A detecção de aumentos na creatinina sérica requer determinação prévia e dosagem seriada da creatinina, o que não é a realidade da maioria dos serviços. Além disso, muitas crianças gravemente doentes nos países em desenvolvimento são manejadas em enfermarias gerais e não em UTIPs e, assim, a deterioração da função renal pode não ser reconhecida e a equipe pode perder a oportunidade de prevenir ou diagnosticar a LRA.

Conhecer o perfil do paciente que mais frequentemente evolui para LRA e os fatores associados comumente envolvidos em seu desfecho, permitirá maior vigilância da equipe para com esse público, conferindo melhor qualidade assistencial aos serviços e melhora na sobrevida dos pacientes.

## Referências

1. Abdelraheem M, Ali ET, Osman R, et al. Outcome of Acute Kidney Injury in Sudanese Children — an experience from a Sub-saharan African unit. *Periton Dialysis Int.* 2014 Jul;34(5):526–533.
2. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71:1028–1035.
3. Al-jboor W, Almardini R, Bderat JA, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Child. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(4):740-747.
4. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin in Nephrol.* 2015 Jan;35(1):2–11.
5. Al-Otaibi NG, Zeinelabdin M, Shalaby MA, et al. Impact of acute kidney injury on long-term mortality and progression to chronic kidney disease among critically ill children. *Saudi Med J.* 2017;38(2):138-142.
6. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology.* 2008 Dec;24:253–263.
7. Ashraf M, Shahzad N, Hussain A, et al. Incidence of Pediatric Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(6):1188-1193.
8. Baek SH, Kim SH, Kim JW, et al. Effects of a DPP4 inhibitor on cisplatin-induced acute kidney injury: study protocol for a randomized controlled trial. *Clin. Trials J.* 2015;16:239.
9. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J. Crit. Care.* 2009;24:129–40.
10. Balkan II, Dogan M, Durdu B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:678-85.
11. Basu RK, Kaddourah A, Terrel T, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critical Ill Children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2015;16:24
12. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2015 Apr;30(4):677–685.
13. Berger K, Moeller MJ. Mechanisms of epithelial repair and regeneration after acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2014;34:394–403.
14. Bhargava V, Malloy M, Fonseca R. The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr.* 2017;17:50.
15. Botero AJP, Restrepo HAM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;11:CD010481.
16. 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;28:485-492.
17. Brown JR, Rezaee ME, Hisey WM, et al. Reduced Mortality Associated With Acute Kidney Injury Requiring Dialysis In The United States. *Am J Nephrol.* 2017 Apr;43(4):261–270.
18. Canaud G, Bonventre JV. Cell cycle arrest and the evolution of chronic kidney disease from acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:575–83.
19. Cao Y, Tian Z, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct;14:20(38):13956-13965.
20. Cao Y, Yi Z, Zhang H, et al. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicenter investigation. *BMC Urol.* 2013;13:41.

21. Carrick E, Vanmassenhove J, Glorieux G, et al. Development of a MALDI MS-based platform for early detection of acute kidney injury. *Proteom Clin Appl*. 2016 Apr;10:732–742.
22. Clark WR, Letteri JJ, Uchino S, et al. Recent clinical advances in the management of critically ill patients with acute renal failure. *Blood Purif*. 2006;24:487–98.
23. Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury – is it possible to move the needle against this syndrome? *J Pediatr*. 2017;93(1):1-3.
24. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1257-64.
25. Downes KJ, Patil NR, Rao MB, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury during Aminoglycoside Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 2015 Oct;30(10):1879–1888.
26. Downes KJ, Rao MB, Kahill L, et al. Daily Serum Creatinine Monitoring Promotes Earlier Detection of Acute Kidney Injury in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 Jul;13(4):435–441.
27. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study Group. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1453–61.
28. Esezobor CI, Ladapo TA, Lesi FE. Clinical Profile and Hospital Outcome of Children with Severe Acute Kidney Injury in a Developing Country. *J Trop Pediatr*. 2015;61:54–60.
29. Faught LN, Greff MJE, Rieder MJ, et al. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Nov;80(49): 901–909.
30. Fitzgerald JC, Basu R, Akcan-Arikan A, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis, An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med*. 2016 Dec;44(12):2241–2250.
31. Fleming GM. Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis*. 2011;7(1):2–12.
32. Flynn N, Dawna A. A simple electronic alert for acute kidney injury. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2):206–212.
33. Garzotto F, Zanella M, Ronco C. The Evolution of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. *Nephron Clin Pract*. 2014 Sep;127:172–175.
34. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.
35. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, et al. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2015;31:145–151.
36. Goldoni F. Reajuste das drogas na insuficiência renal. In: Goldoni F, Midon ME (Org.). *Rotinas Clínicas em Urgência e Emergência no HRMS*. Mato Grosso do Sul: UFMS, 2010. Capítulo 46.
37. Goldstein SL. Renal Recovery at Different Ages. *Nephron Clin Pract*. 2014 Sep;127:21-24.
38. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex with Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2015 Oct;66(4):591–601.
39. Gul S, Kuscu F, Aydemir H, et al. Risk Factors for Colistin-Associated Acute Kidney Injury: A Multicenter Study from Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69:109–112.
40. Han SS, Kim S, Ahn SY, et al. Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2013;14:133.
41. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug Induced Acute Kidney Injury in Neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):180–187.

42. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J. Crit. Care.* 2009;24:394–400.
43. Hayes W. Stop adding insult to injury—identifying and managing risk factors for the progression of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Feb;32:2235–2243.
44. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2016 Apr;2071-2936.
45. Jenssen GR, Hovland E, Bangstad HJ, et al. The incidence and aetiology of acute kidney injury in children in Norway between 1999 and 2008. *Acta Paediatr.* 2014;103:1192–1197.
46. Jha V. Peritoneal dialysis in India: current status and challenges. *Periton Dialysis Int.* 2008;28(3):S36– S41.
47. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, et al. Drug-Associated Acute Kidney Injury: Who’s at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):59–69.
48. Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacotherapy.* 2015;35:28-33.
49. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jan;376(1):11–20.
50. Karimzadeh I, Heydari M, Ramzi M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Biomarker of Kidney Injury in Hematologic-Oncologic Patients Receiving Amphotericin B. *Iran J Kidney Dis.* 2017 May;11(3):201-208.
51. Kavaz A, Özçakar ZB, Kendirli T, et al. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr.* 2011 Nov;101(3):126-129.
52. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Med.* 2013;17:204.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl 1):1–138.
54. Knoderer CA, Gritzman AL, Nichols KR, et al. Late-Occurring Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Children Receiving Prolonged Therapy. *Ann Pharmacother.* 2015;49(10), 1113-1119.
55. Knoderer CA, Nichols KR, Lyon KC, et al. Are Elevated Vancomycin Serum Trough Concentrations Achieved Within the First 7 Days of Therapy Associated With Acute Kidney Injury in Children? *Pediatr Infect Dis J.* 2014;3(2):127–31.
56. Koeze J, Keus F, Dieperink W, et al. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017;18:70.
57. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res.* 2016 Jan;8(1):58-62.
58. Kwon JA, Lee JE, Huh W, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010;5:473-7.
59. Ladapo TA, Esezobor CI, Lesi FE. Pediatric Kidney Diseases in an African Country: Prevalence, Spectrum and Outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(5):1110-1116.
60. Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol.* 2015 Apr;30(4):665–676.
61. LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:132– 135.
62. Leung KC, Tonelli M, James MT. Chronic kidney disease following acute kidney injury-risk and outcomes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013;9:77–85.
63. Lewis JR, Lewis SA. Colistin interactions with the mammalian urothelium. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286:C913-22.

64. Li N, Zhou X, Yuan J, et al. Ceftriaxone and Acute Renal Failure in Children. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e917-924.
65. Li PKT, Lui SL, Leung CB, et al. Increased utilization of peritoneal dialysis to cope with mounting demand for renal replacement therapy—perspectives from Asian countries. *Perit Dial Int*. 2007;27(2):S59–S61.
66. Li Z, Kang Z, Duan C, et al. Clinical and pathological features of acute kidney injury in children. *Ren Fail*. 2014 May;36(7):1023–1028.
67. Libório AB, Leite TT, Neves FMO, et al. AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan;10:21–28.
68. Luo X, Jiang L, Du B, et al. The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2014;18: R144.
69. Maringer K, Sims-Lucas S. The multifaceted role of the renal microvasculature during acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1231–1240.
70. Martin SM, Balestracci A, Aprea V, et al. Acute kidney injury in critically ill children: incidence and risk factors for mortality. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(5):412-417.
71. Matson J, Zydny A, Honore PM. Blood filtration: new opportunities and the implications of systems biology. *Crit Care Resusc*. 2004;6:209–17.
72. McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, et al. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. *Pediatr Nephrol*. 2015 Apr;30:1861-1871.
73. McCaffrey J, Dhakal AK, Milford DV, et al. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury. *Arch Dis Child*. 2016 Aug;102:91–96.
74. McGregor TL, Jones DP, Wang L, et al. Acute Kidney Injury Incidence in Noncritically Ill Hospitalized Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3): 384–390.
75. Miklaszewskaa M, Korohodab P, Sobczakc A, et al. Acute Kidney Injury in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Poland: A Retrospective Study. *Kidney Blood Press Res*. 2014 May;39:28-39.
76. Moffett BS, Morris J, Kam C, et al. Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients. *PLoS One*. 2018;13(10):e0202439.
77. Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, et al. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J. Clin. Neonatol*. 2014;3(2):99–102.
78. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18:120.
79. Odetunde OI, Okafor HU, Uwaezuoke SN, et al. Renal Replacement Therapy in Children in the Developing World: Challenges and Outcome in a Tertiary Hospital in Southeast Nigeria. *Sci. World J*. 2014;ID 903151.
80. Okusa MD, Davenport A. Reading between the (guide)lines—the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney International*. 2014 Jan;85(1).
81. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney International*. 2004;66:1541–8.
82. Olowu WA, Niang A, Osafo C, et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2016 Apr;4:e242–50.
83. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol*. 2015;83 – Suppl. 1(S70-S74).

84. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med.* 2009;35:2125-2129.
85. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6: 461–70.
86. Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JA, et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34:1713-1717.
87. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis.* 2011;53:879-84.
88. Pol PT, Galán CR, Villanueva JAM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill children: epidemiology and prognostic factors. *An Pediatr.* 2015;83(6):367-375.
89. Raina R, Chauvin AM, Bunchman T, et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS Med.* 2017 May;12(5): e0178233.
90. Ringer S. Acute Renal Failure in the Neonate. *Neoreviews.* 2010;11:243-251.
91. Riyuzo MC, Silveira LVA, Macedo CS, et al. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J. Pediatr.* 2016 Jul;93(1):28-34.
92. Rocha PN, Kobayashi CD, Almeida LC, et al. Incidence, Predictors, and Impact on Hospital Mortality of Amphotericin B Nephrotoxicity Defined Using Newer Acute Kidney Injury Diagnostic Criteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Aug;59(8):4759-4769.
93. Ronco C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. *Crit Care Med.* 2016;20:201.
94. Salgado G, Landa M, Masevicius D, et al. Insuficiència renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. *Med Intensiva.* 2014;38(5):271-277.
95. Santamaria C, Mykietiuk A, Temporiti E, et al. Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:767-9.
96. Schaffzin JK, Dodd CN, Nguyen H, et al. Administrative Data Misclassifies and Fails to Identify Nephrotoxin-Associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Children. *Pediatrics.* 2014;4:159-168.
97. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. 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;38:933–939.
98. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259-263.
99. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
100. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1832–43.
101. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014;40:1481– 1488.
102. Shah SR, Tunio SA, Arshad MH, et al. Acute Kidney Injury Recognition and Management: A Review of the Literature and Current Evidence. *Glob J Health Sci.* 2015 Sep;8(5):1916-9744.
103. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, et al. AKI in Low-Risk versus High-Risk Patients in Intensive Care. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb;10:187-196.
104. Sinha E, Dugar P. Rasburicase for Acute Kidney Injury. *Indian Pediatr.* 2015 Nov;50.
105. Smith, HW. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York: Oxford Univ. Press. 1951.

106. Sorli L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:380.
107. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr;10:1-8.
108. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in Hospitalized Children: Epidemiology and Clinical Associations in a National Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct;8:1661–1669.
109. Symons JM, Chua AN, Somers MJG, 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;2:732–738.
110. Tang X, Chen D, Yul S, et al. Acute kidney injury burden in different clinical units: Data from nationwide survey in China. *PLoS Med.* 2017 Feb;12(2): e0171202.
111. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, et al. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics.* 2006;118:e786–e791.
112. Wang HE, Jain G, Glasscock RJ, et al. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan;28:1447–1454.
113. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. A Multibiomarker-Based Model for Estimating the Risk of Septic Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):1646–1653.
114. Xiel Y, Wang Q, Wang C, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study. *Crit Care Med.* 2016;20:286.
115. Yadav SP, Shah GS, Mishra OP, et al. Pattern of Renal Diseases in Children: A Developing Country Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(2):371-376.
116. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:18-29. 6.
117. Yu AW, Chau KF, Ho YW, et al. Development of the peritoneal dialysis first model in Hong Kong. *Perit Dial Int.* 2007;27(2):S53–S55.
118. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2007;11:R84.
119. Zarbock A, Gerß J, Aken HV, et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:148.

## **Artigo original: Avaliação da Prevalência e Fatores Associados a Lesão Renal Aguda em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica**

### **1) Introdução**

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma complexa desordem de múltiplas causas, com manifestações que variam desde a um mínimo aumento de creatinina sérica à falência renal anúrica. É uma complicação comum em pacientes admitidos em UTI, com incidência variando de acordo com diferentes populações de pacientes e com diferentes critérios utilizados. Estudos revelam que até um terço das crianças hospitalizadas (25, 51, 63, 64) e entre 5-89% das crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIPs) apresentam algum grau de LRA (7, 11, 18, 20, 22, 23, 28, 32, 42, 43, 44, 56, 57, 65).

A LRA está associada a longo tempo de internação hospitalar, prolongada permanência em UTI e necessidade de ventilação mecânica, com mortalidade entre 8 e 89% (5, 26, 55, 64). Além disso, crianças que sobrevivem ao quadro de LRA têm grande propensão a desenvolver anomalias renais residuais. Proteinúria, hipertensão e taxa de filtração glomerular reduzida podem persistir em até 60% dos sobreviventes (64).

Compreender a gravidade e as consequências da LRA torna-se difícil quando não há uniformidade de definição, impedido uma comparação adequada dos estudos que avaliam estratégias preventivas e terapêuticas. Mais de 30 definições na literatura levaram à grande variação na incidência e a resultados diversos (38, 43, 45). Os critérios de Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease (pRIFLE) e de Acute Kidney Injury Network (AKIN) e, mais recentemente, os do Acute Kidney Injury Work Group, o Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), foram propostos a fim de harmonizar tais definições (8, 16, 39).

O reconhecimento dos fatores associados a LRA, bem como o seu diagnóstico precoce através de um critério validado e a compreensão da sua gravidade e suas possíveis consequências, são de fundamental importância para a elaboração de estratégias preventivas e terapêuticas.

Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da Lesão Renal Aguda (LRA) dentre a população admitida na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UTIP do HC-UFGM), de acordo com

cada critério diagnóstico de IRA – pRIFLE, AKIN e KDIGO e determinar quais os fatores associados à lesão renal, bem como ao seu desfecho.

## **2) Materiais e Metodologia**

Estudo observacional transversal, dividido em duas partes: braços retrospectivo e prospectivo no qual foram incluídos todos os pacientes admitidos na UTIP do HC-UFMG entre 01 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2016. Os pacientes admitidos entre 01 de Janeiro de 2012 e 06 de Agosto de 2015 constituíram o braço retrospectivo e os pacientes admitidos entre 07 de Agosto de 2015 e 31 de Dezembro de 2016 constituíram o braço prospectivo (pós aprovação do Comitê de Ética).

Foram excluídos os recém-nascidos e os pacientes admitidos com diagnóstico de doença renal crônica (DRC); doença hepática crônica, pela possibilidade de síndrome hepatorenal; doença metabólica grave com lesão renal prévia; pós-operatório de transplante renal, hepático e cardíaco, devido a possibilidade de acometimento renal prévio; pacientes sem registro de dosagem sérica de creatinina; pacientes cuja Ficha de Passagem de Plantão não foi encontrada; e/ou aqueles que permaneceram internados na UTIP do HC-UFMG por menos de 24 horas.

A UTIP do HC-UFMG possui 10 leitos pediátricos e atende pacientes de 29 dias a 17 anos completos de vida, provenientes do pronto-atendimento, enfermaria e bloco cirúrgico do próprio hospital, além de pacientes externos encaminhados via regulação da central de leitos. Está em funcionamento de acordo com o Regulamento Técnico para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e Unidades de Cuidados Intermediários estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2).

Os dados foram extraídos, pela própria pesquisadora, da Ficha de Passagem de Plantão, um documento que contém dados pessoais, história clínica, dias de internação, tipo de suporte ventilatório, diurese, medicações em uso e exames complementares, dentre outras informações, dos pacientes internados na Unidade, de forma retrospectiva (braço 1) e prospectiva (braço 2). Aqueles dados não encontrados na Ficha de Passagem de Plantão foram obtidos em Prontuário Médico.

## 2.1) Variáveis estudadas

As variáveis estudadas constituíram três grupos: variáveis para caracterização dos pacientes, variáveis para o cálculo do débito urinário e taxa de filtração glomerular (*clearance* de creatinina), e variáveis de desfecho.

Todas as variáveis estudadas consistiram de informações do exame clínico, da história pregressa ou da história da moléstia atual, com a exceção da creatinina sérica necessária para avaliação da função renal, que necessita de coleta de sangue para sua mensuração.

Não houve nenhuma instrução para a equipe médica responsável pelo cuidado dos pacientes sobre a necessidade de coleta de creatinina na população estudada. A mensuração ocorreu quando o médico responsável pelo paciente considerou o conhecimento dos valores da creatinina sérica importantes para a condução do caso. Os pacientes em que não ocorreu mensuração desta variável foram excluídos do estudo. As dosagens laboratoriais foram realizadas no próprio laboratório do HC-UFG.

### 2.1.1) Variáveis para caracterização dos pacientes

#### 1 - Idade

A idade do paciente no momento da admissão foi registrada em meses.

#### 2 - Gênero

O paciente foi registrado como do gênero masculino ou feminino.

#### 3 - Tipo de admissão

A admissão foi registrada como sendo secundária a uma condição clínica (pacientes clínicos) ou cirúrgica (pacientes cirúrgicos).

#### 4 - Tipos de condição clínica dos pacientes clínicos

Entre os pacientes clínicos foi realizada uma classificação baseada em qual sistema orgânico estava associada a condição de base do paciente admitido na UTIP.

O paciente foi classificado como tendo uma condição associada ao sistema:

- Hematológico ou oncológico
- Cardiovascular

- Respiratório
- Renal (exceto crianças com DRC)
- Gastrointestinal
- Hepático (exceto crianças com hepatopatias crônicas)
- Neurológico
- Genético
- Após parada cardiorrespiratória
- Outras causas

#### 5 - Tipos de condição cirúrgica dos pacientes cirúrgicos

O paciente foi classificado como tendo uma condição cirúrgica:

- Cardiovascular
- Neurológica
- Cirurgia geral pediátrica
- Ortopédica
- Cateterismo cardíaco
- Outras causas.

#### 6 - Presença de Neoplasia

O paciente foi classificado como tendo ou não uma neoplasia. Entre os pacientes com neoplasia foi registrado o tipo de neoplasia:

- Leucemia/Linfoma
- Tumores do sistema nervoso central (SNC)
- Tumores torácicos
- Tumores abdominais
- Tumores ósseos
- Outras neoplasias

#### 7 - Principais causas clínicas de admissão

As principais causas clínicas de admissão foram listadas:

- Distúrbio respiratório (desconforto ou insuficiência respiratória)
- Choque séptico
- Choque hipovolêmico

- Choque neurogênico
- Choque anafilático
- Choque cardiogênico
- Arritmia: taquicardia ou bradicardia
- Acidente vascular cerebral isquêmico
- Acidente vascular cerebral hemorrágico
- Risco de lise tumoral
- Distúrbio hidroeletrólítico
- *Status epilepticus*
- Rebaixamento do nível de consciência
- Infusão de medicamentos de alto risco
- Indicação de terapia de substituição renal
- Outros

#### 8 - Presença de condição crônica complexa

A presença de condição crônica complexa foi registrada quando o paciente apresentou qualquer condição médica em que era esperada uma duração da patologia de pelo menos 12 meses (exceto quando o paciente evoluiu para óbito), e que comprometeu algum sistema orgânico ou órgão o suficiente para necessitar de cuidado de uma especialidade pediátrica, com provável necessidade de hospitalização em um hospital de cuidados terciários. A condição crônica complexa do paciente foi classificada de acordo com a classificação desenvolvida por Feudtner e col, estando excluídas as doenças renais e hepáticas crônicas (19):

- Mal-formações neuromusculares
- Mal-formações cardiovasculares
- Respiratório
- Renal
- Gastrointestinal
- Hematológico ou imunológico
- Outros defeitos genéticos ou congênitos
- Neoplasias

### 9 - Risco ou diagnóstico de lise tumoral

Os pacientes oncohematológicos que apresentaram hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e/ou hipercalcemia, bem como aqueles em risco de evoluir com algum dos distúrbios metabólicos citados em consequência a quimioterapia citotóxica, foram identificados como “risco ou diagnóstico de lise tumoral”.

### 10 - PIM 3

O Paediatric Index of Mortality 3 (PIM 3) é um dos principais escores de predição de desfecho utilizados na terapia intensiva pediátrica. O PIM 3 de todos os pacientes admitidos na UTIP foi calculado e registrado.

### 11 - Diagnóstico de sepse

A sepse foi definida pela presença de dois ou mais sinais de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sendo um deles hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito. A SIRS, por sua vez, foi caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo que um deles deve ser alteração da temperatura ou do número de leucócitos: alteração de temperatura corpórea - hipertermia ou hipotermia; taquicardia - frequência cardíaca (FC) inapropriada para idade na ausência de estímulos externos ou bradicardia para criança menor de 1 ano; taquipneia - frequência respiratória (FR) inapropriada para idade OU necessidade de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular de base ou necessidade de anestesia geral; alteração de leucócitos - leucocitose ou leucopenia não secundárias à quimioterapia, ou presença de formas jovens de neutrófilos no sangue periférico (29). Nos pacientes nos quais foi identificada sepse e o agente infeccioso foi isolado por meio de cultura, foi realizada a divisão entre infecções causadas por bactérias e infecções causadas por fungos.

### 12 - Utilização e tempo de medicação nefrotóxica

As medicações nefrotóxicas utilizadas pelos pacientes foram divididas em:

- Grupo 1: antibióticos = aminoglicosídeo, vancomicina, polimixina, sulfonamida, rifampicina, beta-lactâmicos, cefalosporina, quinolona.
- Grupo 2: anti-fúngicos = anfotericina convencional, anfotericina complexo lipídico, anfotericina lipossomal, voriconazol, fluconazol, micafungina e caspofungina.

- Grupo 3: antivirais = aciclovir, ganciclovir e oseltamivir.
- Grupo 4: quimioterápicos = ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus, metotrexato, mercaptopurina, citosina arabinosídeo (ARA-C), doxorubicina, ácido transretinóico (ATRA), daunoblastina, mesna, asparaginase.
- Grupo 5: anti-inflamatórios = cetoprofeno e ácido acetilsalicílico

Os pacientes foram categorizados de acordo com a quantidade utilizada de grupos de medicações nefrotóxicas, na mesma internação da UTIP:

- 1 grupo;
- 2 grupos;
- $\geq 3$  grupos.

O tempo de uso das medicações também foi registrado.

### 13 - Utilização e tempo de droga vasoativa

O paciente foi registrado como tendo utilizado uma ou mais drogas vasoativas, divididas em dois grandes grupos:

- drogas vasopressoras, que incluíram epinefrina (dose  $> 0,3$  microgramas/Kg/min) e noraepinefrina
- drogas inotrópicas, que incluíram epinefrina (dose  $\leq 0,3$  microgramas/Kg/min), dopamina, dobutamina e milrinona.

O tempo de uso das aminas também foi registrado.

### 14 - Utilização e tempo de ventilação mecânica

O paciente foi registrado como tendo utilizado ventilação mecânica (VM) quando, em qualquer momento durante a permanência na UTIP, ele tenha sido ventilado com dispositivo de VM através de tubo traqueal ou traqueostomia. Não foi considerado como tendo utilizado VM quando o paciente utilizou ventilação não invasiva por máscara ou pronga nasal.

## 2.1.2) Variáveis para cálculo do débito urinário e taxa de filtração glomerular

Para a realização do cálculo do débito urinário foram utilizados:

### 1. Volume de diurese

O volume de diurese apresentado pelo paciente foi registrado em mililitros (mL).

## 2. Peso do paciente

O peso do paciente, relatado ou mensurado à admissão, foi registrado em quilogramas (Kg).

## 3. Tempo de mensuração

O tempo de mensuração da diurese foi registrado em horas (h), sendo igual a seis, 12 ou 24 horas.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada através da fórmula de Bedside Schwartz (59,60). Para tal, foram utilizadas as seguintes variáveis:

### 1. Altura

Para aqueles pacientes em que havia registro da altura mensurada à beira do leito, esse dado foi utilizado. Para aqueles pacientes em que não havia tal registro, foi considerada a medida da altura de 50% das crianças para aquela idade e sexo (p50), de acordo com as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (24).

### 2. Constante

Em 2009 foi publicado um estudo, conduzido por Schwartz e col, no qual os autores sugeriram a utilização da mesma constante para todas as crianças e adolescentes (igual a 0,413) (60), diferentemente da proposta original, na qual era utilizado um valor de constante  $K$  para cada grupo previamente definido (recém-nascido pré-termo  $k = 0,33$ ; recém-nascido a termo e crianças até dois anos  $k = 0,45$ ; crianças maiores de dois anos e adolescentes do sexo feminino  $k = 0,55$ ; adolescentes do sexo masculino  $k = 0,7$ ) (59).

### 3. Creatinina sérica

Conforme rotina do serviço, estava disponível o valor da creatinina sérica à admissão e ao longo da internação de acordo com a evolução clínica de cada paciente. O nível de creatinina sérica medido durante a permanência na UTIP foi comparado à creatinina basal, considerada o nível mais recente mensurado nos últimos seis meses que precederam a admissão do paciente. Nos casos em que não havia dosagem prévia da creatinina sérica, o limite superior da normalidade para idade e sexo foi utilizado. Nos casos em que a creatinina

basal estava abaixo do limite inferior para idade e sexo, este limite mínimo foi usado como basal.

Para classificar o paciente de acordo com cada critério diagnóstico de LRA – pRIFLE, AKIN e KDIGO, bem como os seus estágios, foram utilizados três valores de creatinina sérica: à admissão, o seu nível mais elevado (pico) e o valor mais baixo atingido após o pico.

Vale ressaltar que desde o ano de 2011 o HC-UFMG utiliza o método enzimático de dosagem de creatinina sérica.

### **2.1.3) Variáveis de desfecho**

#### 1 - LRA

Conforme o débito urinário e/ou a creatinina sérica e/ou a TFG, o paciente foi diagnosticado com LRA (critérios pRIFLE, AKIN e KDIGO).

#### 2 – Terapia de Substituição Renal

Os pacientes que receberam o diagnóstico de LRA, de acordo com cada critério, e que tiveram indicação de terapia de substituição renal (TSR) foram registrados. Dentre esse grupo, estabeleceu-se a indicação de TSR: anúria, hipercalemia, uremia ou acidose metabólica; o método utilizado para tal: hemodiálise ou diálise peritoneal, sendo que nos pacientes submetidos à hemodiálise, a via de escolha também foi registrada: veia femoral, veia jugular ou veia subclávia; o tempo decorrido da admissão ao diagnóstico de LRA, em dias; o balanço hídrico acumulado ao início da TSR, em mililitros; bem como a sua duração, em dias.

#### 3 - Tempo de internação

Foi registrado o número de dias em que o paciente permaneceu na UTIP antes da alta para outro setor de menor complexidade ou o número de dias em que o paciente permaneceu na unidade até evoluir para óbito.

#### 4 - Evento de saída do UTIP

Foi registrado se o paciente recebeu alta da UTIP ou evoluiu para óbito na unidade

## 2.2) Análise estatística

Foi utilizado o software SPSS versão 20.0 da IBM. As variáveis quantitativas com distribuição não normal verificadas pelo teste de Shapiro Wilk foram descritas por meio da mediana e intervalo interquartil (Q1;Q3). As variáveis categóricas foram descritas por meio das frequências absolutas e porcentagem.

A comparação do desfecho LRA, definida pelo critério KDIGO, com as variáveis do estudo foi realizada pelo teste Qui-quadrado de Pearson assintótico (20% do valor esperado menor que 5 e 80% do valor esperado maior que 5) e Teste Qui-quadrado de Pearson exato (mais de 20% do valor esperado menor que 5). A comparação das variáveis quantitativas idade, PIM 3, tempo de internação e tempo de ventilação mecânica foi feito pelo teste de Mann-Whitney, por possuírem distribuição não normal. O nível de significância adotado foi de 5%.

Para avaliar a associação entre as variáveis do estudo e LRA na população geral da UTIP e nos grupos clínico e cirúrgico, foram ajustados os modelos lineares generalizados log-binomial, por tratar-se de um estudo transversal. A medida de associação utilizada foi razão de prevalência (RP). Primeiramente, foi ajustado os modelos univariados das variáveis do estudo e as variáveis respostas. Todas as variáveis que resultaram em valores de  $p \leq 0,20$  foram consideradas como variáveis candidatas ao modelo multivariado. Considerando que no presente estudo muitas variáveis foram significativas ao nível de 0,20, não foi possível ajustar todas as variáveis simultaneamente e passo-a-passo retirar as variáveis com menores significâncias até ficarmos com o modelo multivariado com variáveis significativas ao nível de 0,05. Dessa maneira, as variáveis do estudo foram agrupadas por grupos de semelhanças: variáveis de caracterização e desfecho, variáveis relacionadas à causa de admissão, variáveis relacionadas à patologia de base e variáveis relacionadas ao uso de medicamentos. Foram ajustados modelos multivariados dentro de cada grupo de variáveis e passo-a-passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de  $p$  até ficarem no modelo, para cada grupo, variáveis significativas ao nível de 0,05. Em seguida, foram agrupadas no mesmo modelo todas as variáveis significativas ao nível de 0,05 e foram ajustados vários modelos seguindo a mesma forma de seleção, até ficarem no modelo multivariado final as variáveis de todos os grupos de variáveis que permaneceram significativas ao nível de 0,05. Essa metodologia de modelagem foi utilizada nos modelos multivariados aplicados.

A qualidade de ajuste dos modelos univariado e multivariado linear generalizado log-binomial foi avaliada por dois testes: Deviance e Qui-quadrado de Pearson; para qualquer valor acima de 0,05, pode-se afirmar que o modelo foi bem ajustado.

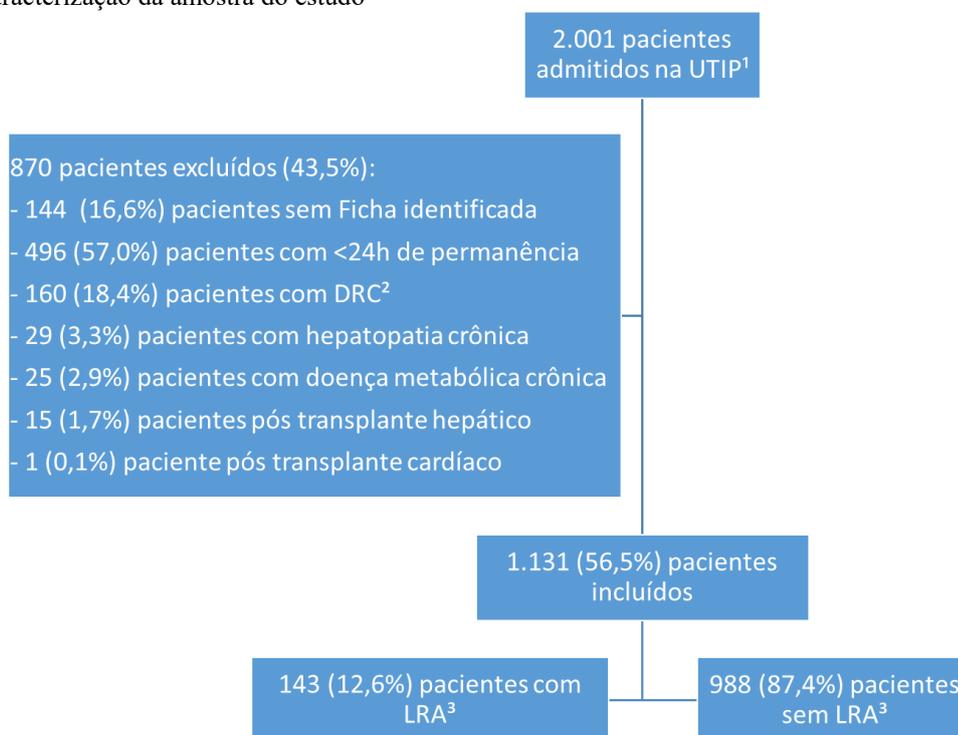
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), recebendo aprovação em 06 de agosto de 2015 (CAAE – 47210215.8.0000.5149).

### 3) Resultados

#### 3.1) Caracterização da população geral

Ocorreram 2.001 admissões na UTIP do HC-UFMG entre 01 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2016. Destas, 43,5% não preencheram os critérios de inclusão do estudo. No total 1.131 (56,5%) admissões foram incluídas, não ocorrendo perda de seguimento ou dados de nenhum paciente incluído. (Figura 1)

Figura 1: Caracterização da amostra do estudo



<sup>1</sup>UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica/<sup>2</sup>DRC: Doença Renal Crônica/<sup>3</sup>LRA: Lesão Renal Aguda

A mediana e intervalo interquartil (Q1; Q3) da idade dos pacientes foi de 3,58 anos (Q1; Q3 - 0,67; 10,33), com 609 (53,8%) do gênero masculino. A população do estudo apresentou a seguinte distribuição etária: idade menor do que um ano 345 (30,5%) pacientes, idade entre um e três anos 179 (15,8%), entre três e seis anos 151 (13,4%), os pacientes com idade entre seis e 10 anos foram 164 (14,5%), e entre 10 e 14 anos e 14 e 18 anos, 158 (13,9%) e 134 (11,8%), respectivamente.

O tempo médio de permanência na unidade foi de 8,86 dias e mediana (Q1; Q3) de 3,00 (Q1; Q3 - 2,00; 5,00) dias. A taxa de mortalidade geral da UTIP, considerando todos os pacientes incluídos no estudo, foi de 76 (6,7%) pacientes.

Os pacientes foram admitidos na UTIP após a realização de procedimentos cirúrgicos em 536 (47,4%) dos casos. No total, 973 pacientes (86,0%) apresentavam uma condição crônica complexa e 165 (14,6%) apresentavam uma patologia onco-hematológica.

As clínicas cirúrgicas responsáveis pelos pacientes admitidos em pós-operatório foram a Cirurgia Geral Pediátrica (251; 46,8%), Neurocirurgia (117; 21,8%), Cirurgia Cardiovascular (93; 17,4%), Cirurgia Ortopédica (43; 8,0%), Cateterismo Cardíaco (3; 0,6%), e outras (29; 5,4%) – Cirurgia Otorrinolaringológica (13; 2,4%), Cirurgia Oftalmológica (5; 0,9%), Cirurgia Buco-Maxilo-Facial (4; 0,7%), biópsia guiada por ultrassonografia (2; 0,4%), Cirurgia Torácica (1; 0,2%), Angiografia (1; 0,2%), Cirurgia Vascular (1; 0,2%), Cirurgia Urológica (1; 0,2%), Cirurgia de Cabeça e Pescoço (1; 0,2%).

Os pacientes clínicos corresponderam a 595 (52,7%) do total da amostra. A principal patologia de base apresentada pelos pacientes clínicos admitidos na UTIP foi a Doença Onco-Hematológica (222; 37,2%), seguida da Doença Genética (104; 17,5%), Doenças dos Sistemas Neurológico (75; 12,6%), Respiratório (68; 11,4%), Circulatório (48; 8,1%), Gastrointestinal (29; 2,6%) e Renal (9; 1,5%). Apenas 7 (1,2%) dos pacientes foram admitidos após uma PCR e 6 (1,0%) deles apresentavam uma hepatopatia. Dentre os nove pacientes com Doença do Sistema Renal, foram excluídos aqueles com DRC, sendo incluídos os pacientes com LRA sem causa definida (3; 0,5%), HAS renovascular secundária a estenose de artéria renal (1; 0,2%), Síndrome de Barter (1; 0,2%), malformação e obstrução do trato urinário (2; 0,3%), e Síndrome Nefrótica em pacientes com função renal inalterada à admissão (2; 0,3%). Foram incluídas seis crianças com hepatopatia aguda (duas delas com abscesso hepático e quatro com hepatite aguda viral).

Dos pacientes que apresentavam uma condição crônica complexa (973; 86,0%), as categorias responsáveis pela maioria dos casos foram Outros Defeitos Genéticos ou

Congênitos (311; 32,0%); as Neoplasias (303; 31,1%), as Doenças Gastrointestinais (110; 11,3%) e Malformações Cardiovasculares (103; 10,6%), seguidas de Doença Hematológica ou Imunológica (63; 6,5%), Doença Respiratória (55; 5,7%), Malformações Neuromusculares (21; 2,2%) e Doença Renal (7; 0,7%). Ressalta-se novamente que foram excluídas as patologias renais crônicas, sendo incluídas malformações do trato geniturinário e Síndrome Nefrótica com função renal sem alterações nos escores utilizados.

Na categoria das Doenças Onco-Hematológicas, as Leucemias/Linfomas (104; 63,0%) e os Tumores Abdominais (19; 11,5%) foram os principais diagnósticos encontrados, seguidos dos Tumores de Sistema Nervoso Central (16; 9,7%) e Tumores Ósseos (15; 9,1%). Nenhuma criança apresentou Tumor Torácico e 11 delas (6,7%) apresentaram outras condições Onco-Hematológicas. O risco de lise tumoral foi identificado em 25 pacientes (15,2%), dentre aqueles com diagnóstico de Doença Onco-Hematológica.

Do total de pacientes admitidos na UTIP, 705 (62,4%) apresentaram o diagnóstico de sepse em algum momento da internação. Em 280 pacientes (24,8%) foi possível isolar o agente infeccioso por meio de cultura. Em 237 (84,6%) deles um agente bacteriano foi o responsável pelo quadro, sendo os mais encontrados *Staphylococcus epidermidis* (51; 21,5%) e *Pseudomonas aeruginosa* (39; 16,5%). Os fungos foram identificados, isoladamente, em 19 (6,8%) casos, representados pela *Candida albicans* (9; 47,4%), *Candida tropicalis* (7; 36,8%) e *Candida parapsilosis* (3; 15,8%); em um paciente foram identificadas numa mesma internação *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*. Foram isoladas bactérias e fungos no mesmo paciente em 24 (8,6%) casos.

Medicações nefrotóxicas foram administradas para 756 pacientes (66,8%). Usaram apenas um grupo de medicações nefrotóxicas 490 (64,9%) deles, a saber: 453 (59,9%) pacientes fizeram uso apenas de antibióticos; apenas de anti-fúngicos, 11 (1,5%) pacientes; quimioterápicos somente, 12 (1,6%) pacientes; anti-virais isoladamente, 3 (0,4%) pacientes; e apenas anti-inflamatórios, 11 (1,5%) pacientes. Os demais 266 (35,2%) pacientes utilizaram mais de um grupo de medicação nefrotóxica. Destes, 216 (28,6%) pacientes usaram a combinação de dois grupos de medicações nefrotóxicas e 50 (6,6%) fizeram uso de três ou mais grupos de medicações nefrotóxicas.

Houve indicação do uso de aminas vasoativas em 279 (24,7%) pacientes, sendo o tempo mediano (Q1; Q3) de uso de 4,00 (Q1; Q3 - 2,00; 8,00) dias. Destes, 117 (41,9%) utilizaram apenas drogas vasopressoras e 41 (14,7%) apenas drogas inotrópicas. Fizeram uso

de drogas vasopressoras e também de drogas inotrópicas na mesma internação um total de 121 (43,4%) pacientes.

Um total de 550 (48,6%) pacientes necessitaram de ventilação mecânica (VM), sendo que três deles permaneceram dependentes de VM mesmo após a alta da UTIP. O tempo mediano (Q1; Q3) de VM de permanência foi de 3,00 (Q1; Q3 - 2,00; 8,00) dias.

### 3.2) Lesão Renal Aguda

Utilizando os critérios AKIN e KDIGO para a classificação dos pacientes com LRA foram encontrados resultados idênticos: os mesmos 143 pacientes (12,6%) receberam o diagnóstico de LRA, com 72 (50,3%) pacientes em estágio 1, 7 (4,9%) pacientes em estágio 2 e 64 (44,8%) pacientes em estágio 3. (Tabela 1)

Destes, 50 (35,0%) eram pacientes cirúrgicos e 93 (65%) eram pacientes clínicos. Seguindo a tendência da literatura em utilizar o KDIGO como critério diagnóstico de LRA e o fato de ser este o critério utilizado pelo Serviço, optou-se utilizá-lo para toda a análise estatística do estudo.

Segundo o critério pRIFLE, 146 pacientes (12,9%) foram identificados com LRA, sendo 65 (44,5%) pacientes diagnosticados em estágio R (1), 24 (16,4%) pacientes em estágio I (2), 54 (37,0%) pacientes em estágio F (3) e 3 (2,1%) pacientes já em estágio L (4).

Comparando todos os resultados encontrados pelos três critérios diagnósticos em relação ao estadiamento, o pRIFLE identificou mais pacientes em estágio 2 que os demais critérios, com significância estatística ao nível de 5% (teste qui-quadrado de Pearson), sendo aplicado o teste de análise de resíduos ajustados padronizados para determinar em quais estágios a diferença apresentou significância. Nos demais estágios não houve diferença significativa. (Tabela 1)

A mediana (Q1; Q3) do tempo decorrido entre a admissão na UTIP e a alteração no *clearance* de creatinina, dentre os pacientes com LRA, foi de 2,0 (Q1;Q3 - 1,5; 6,0) dias.

Tabela 1: Comparação entre os critérios diagnósticos – pRIFLE, AKIN e KDIGO.

Critério	Estágio N (%)			Valor – p
	1	2	3	
pRIFLE	65 (45,5%)	24 (16,8%)**	54 (37,8%)	0,002***
AKIN	72 (50,3%)	7 (4,9%)*	64 (44,8%)	
KDIGO	72 (50,3%)	7 (4,9%)*	64 (44,8%)	

\*Resíduos ajustados padronizados  $\leq -1,96$ ; \*\*Resíduos ajustados padronizados  $\geq 1,96$ ; \*\*\*Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico.

### 3.2.1) Lesão Renal Aguda: população geral da UTIP

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise comparativa dos fatores associados avaliados dentre os pacientes que desenvolveram LRA e aqueles que não desenvolveram. As variáveis idade, PIM 3, admissão clínica ou cirúrgica, sepse, uso de medicação nefrotóxica e grupos de nefrotoxinas utilizadas, uso de amina vasoativa e tipo de droga, ventilação mecânica e tempo de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e evolução para óbito obtiveram significância estatística ao nível de 5%.

A Tabela 3 apresenta os resultados do ajuste univariado, do modelo linear generalizado log-binomial, com as variáveis candidatas ao modelo multivariado, considerando os pacientes com LRA (valor-p  $\leq 0,20$ ).

As 10 variáveis com significância estatística na análise univariada foram divididas em dois grupos:

- Grupo 1 = variáveis de caracterização do pacientes e desfecho, a saber: idade, PIM 3, admissão clínica ou cirúrgica, sepse, ventilação mecânica e tempo de internação;

- Grupo 2 = variáveis de medicamentos utilizados, a saber: uso de e quantos grupos usados de medicação nefrotóxica, uso de e quais drogas vasoativas usadas.

Após o ajuste do modelo multivariado dos dois grupos, ajustou-se o modelo completo multivariado com todas as variáveis eleitas e, novamente, fez-se o mesmo procedimento adotado em cada grupo individualmente. A qualidade de ajuste do modelo multivariado final foi verificada por meio dos testes de Deviance e de Pearson.

As variáveis selecionadas do Grupo 1 foram idade, PIM 3, sepse e ventilação mecânica, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,402 e 0,761.

Tabela 2: Resultado da comparação das variáveis – pacientes com LRA\* *versus* pacientes sem LRA\*

Variáveis	Com LRA* N(%) N = 143	Sem LRA* N(%) N = 988	Valor-p
<b>Idade em meses (mediana (Q1; Q3))</b>	98,00 (17,00; 167,00)	41,00 (7,00; 113,00)	<0,0001*****
<b>Gênero masculino</b>	71 (11,7)	538 (88,3)	0,282****
<b>Diagnóstico de doença crônica</b>	122 (12,5)	851 (87,5)	0,792****
<b>Diagnóstico de doença oncohematológica</b>	25 (15,2)	140 (84,8)	0,294****
<b>PIM3***** % (mediana(Q1; Q3))</b>	2,5 (1,1; 7,6)	1,3 (0,5;3,7)	<0,0001*****
<b>Pacientes N (%)</b>			
1. Clínico	93 (15,6)	502 (84,4)	0,001****
2. Cirúrgico	50 (9,3)	486 (90,7)	
<b>Lise Tumoral</b>	2 (7,1)	26 (92,9)	0,423***
<b>Sepse</b>	109 (15,4)	597 (84,6)	<0,0001*****
<b>Uso de medicação nefrotóxica</b>	113 (14,9)	643 (85,1)	0,001****
<b>Medicação nefrotóxica (grupos)</b>			
0	30 (8,0)	345 (92,0)	<0,0001*****
1	57 (11,7)	433 (88,3)	
2	42 (19,50)	174 (80,6)	
3 ou mais grupos	14 (26,9)	380 (73,1)	
<b>Uso de drogas vasoativas</b>	72 (25,8)	207 (74,2)	<0,0001*****
<b>Drogas vasoativas</b>			
1.Vasopressoras	23 (19,7)	93 (80,3)	0,004***
2.Inotrópicas	6 (14,6)	36 (85,4)	
3.Ambas	43 (35,5)	78 (64,5)	
<b>Ventilação mecânica</b>	97 (17,6)	453 (82,4)	<0,0001*****
<b>Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))</b>	6,00 (2,00; 13,00)	3,00 (2,00; 7,00)	<0,0001*****
<b>Tempo de internação hospitalar (mediana(Q1; Q3))</b>	6,00 (3,00; 13,00)	3,00 (2,00; 7,00)	<0,0001*****
<b>Óbito</b>	41 (53,9)	35 (46,1)	<0,0001*****

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\* PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3. \*\*\*Qui quadrado de Pearson exato; \*\*\*\*Qui quadrado de Pearson assintótico; \*\*\*\*\*Mann-Whitney.

Para o Grupo 2 foram criados dois subgrupos devido a correlação entre as variáveis:

- subgrupo 2.1 = uso de medicação nefrotóxica e uso de drogas vasoativas;
- subgrupo 2.2 = quantos grupos usados de medicação nefrotóxica e quais drogas vasoativas usadas.

As variáveis selecionadas do Grupo 2 foram uso de drogas vasoativas e uso de medicação nefrotóxica, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,405 e 0,799 para o subgrupo 1 e 0,425 e 0,782 para o subgrupo 2.

As variáveis selecionadas nos modelos dos dois grupos foram idade, PIM 3, sepse, uso de medicação nefrotóxica e de drogas vasoativas e ventilação mecânica ( $p < 0,05$ ). Foi ajustado um modelo linear generalizado multivariado log binomial com as variáveis acima. (Tabela 4)

Tabela 3: Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes com LRA\* *versus* sem LRA\*.

Variáveis	Com LRA* N (%) N = 143	Sem LRA* N (%) N = 988	Total (%)	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
<b>Idade em meses (mediana (Q1; Q3))</b>	98,00 (17,00; 167,00)	41,00 (7,00; 113,00)		1,006	1,003; 1,008	<0,0001
<b>Gênero</b>						
Feminino	72 (13,8)	450 (86,2)	522 (100,0)	1,183	0,871; 1,607	0,282
Masculino	71 (11,7)	538 (88,3)	609 (100,0)	1		
<b>Diagnóstico de doença crônica</b>						
Sim	122 (12,5)	851 (87,5)	973 (100,0)	1		
Não	21 (13,3)	137 (86,7)	159 (100,0)	1,060	0,689; 1,632	0,791
<b>Diagnóstico de doença oncohematológica</b>						
Sim	25 (15,2)	140 (84,8)	165 (100,0)	1,240	0,833; 1,848	0,290
Não	118 (12,2)	848 (87,8)	966 (100,0)	1		
<b>PIM3**** % (mediana(Q1; Q3))</b>	2,5 (1,1; 7,6)	1,3 (0,5; 3,7)		7,442	2,198; 25,192	0,001
<b>Pacientes N(%)</b>						
1. Clínico	93 (15,6)	502 (84,4)	595 (100,0)	1,676	1,213; 2,315	0,002
2. Cirúrgico	50 (9,3)	486 (90,7)	536 (100,0)	1		
<b>Sepse</b>						
1.Sim	109 (15,4)	597 (84,6)	706 (100,0)	1,930	1,339; 2,782	<0,0001
2.Não	34 (8,0)	391 (92,0)	425 (100,0)	1		
<b>Uso de medicação nefrotóxica</b>						
1.Sim	113 (14,9)	643 (85,1)	756 (100,0)	1,868	1,274; 2,740	0,001
2.Não	30 (8,0)	345 (92,0)	375 (100,0)	1		
<b>Medicação nefrotóxica (grupos)</b>						
0	30 (8,0)	345 (92,0)	375 (100,0)	1		
1	57 (11,6)	433 (88,4)	490 (100,0)	1,454	0,954; 2,216	0,081
2	42 (19,4)	174 (80,6)	216 (100,0)	2,431	1,569; 3,765	<0,001
3 ou mais grupos	14 (28,0)	36 (72,0)	50 (100,0)	3,500	1,996; 6,137	<0,0001
<b>Uso de drogas vasoativas</b>						
1.Sim	72 (25,8)	207 (74,2)	279 (100,0)	3,097	2,297; 4,174	<0,0001
2.Não	71 (8,3)	781 (91,7)	852 (100,0)	1		
<b>Drogas vasoativas</b>						
1.Vasopressoras	23 (19,8)	93 (80,2)	116 (100,0)	1		
2.Inotrópicas	6 (14,3)	36 (85,7)	42 (100,0)	1,388	0,607; 3,171	0,437
3.Ambas	43 (35,5)	78 (64,5)	121 (100,0)	2,488	1,142; 5,420	0,022
<b>Ventilação mecânica</b>						
1.Sim	97 (17,6)	453 (82,4)	550 (100,0)	2,228	1,600; 3,101	<0,0001
2.Não	46 (7,9)	535 (92,1)	581 (100,0)	1		
<b>Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))</b>	6,00 (2,00; 13,00)	3,00 (2,00; 7,00)		1,003	0,997; 1,009	0,368
<b>Tempo de internação hospitalar (mediana(Q1; Q3))</b>	6,00 (3,00; 13,00)	3,00 (2,00; 7,00)		1,004	1,000; 1,008	0,068

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\* IC = intervalo de confiança; \*\*\*\*PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3

Tabela 4: Modelo linear generalizado log-binomial multivariado de todos os pacientes com LRA\*.

Variáveis	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
Idade	1,007	1,005; 1,009	<0,0001
Sepse	1,641	1,128; 2,387	0,010
Uso de drogas vasoativas	2,298	1,681; 3,142	<0,0001
VM*	1,547	1,095; 2,186	0,013

Deviance=0,390; Pearson=0,764. Abreviaturas: \*VM = ventilação mecânica; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*IC = intervalo de confiança

De acordo com os valores de Deviance e Pearson o modelo se ajustou bem aos dados. Deve-se ressaltar, porém, que como os intervalos de confiança tiveram interseção, não é possível afirmar qual variável apresentou maior força de associação ao desenvolvimento de LRA.

### 3.2.2) Lesão Renal Aguda: pacientes cirúrgicos

Analisando os fatores associados ao desenvolvimento de LRA entre a população cirúrgica, observou-se que idade, sepse, uso de medicação nefrotóxica e amina vasoativa, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e óbito constituíram variáveis com significância estatística ( $p < 0,05$ ). (Tabela 5)

Tabela 5: Resultado da comparação das variáveis – pacientes cirúrgicos com LRA\* *versus* pacientes cirúrgicos sem LRA\*.

Variáveis	LRA*		Total N (%) N = 536	Valor-p
	Sim N (%) N = 50	Não N (%) N = 486		
Idade em meses (mediana (Q1; Q3))	130,00 (25,00; 176,50)	53,00 (8,00; 114,50)		<0,0001
Gênero masculino	26 (9,1%)	261 (90,1)	287 (100,0)	0,818****
Diagnóstico de doença onco-hematológica	0 (0,0)	0 (0,0)		-
PIM3** % (mediana(Q1; Q3))	0,60 (0,30; 1,40)	0,60 (0,30; 1,00)		0,243*****
Lise tumoral	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1,000***
Sepse	28 (12,9)	189 (87,1)	214 (100,0)	0,019*****
Uso de medicação nefrotóxica	30(11,5)	230(88,5)	260 (100,0)	0,088****
Medicação nefrotóxica (grupos)				
0	20 (7,2)	256 (92,8)	276 (100,0)	0,018*****
1	22 (9,8)	203 (90,2)	225 (100,0)	
2	7 (21,2)	26 (78,8)	33 (100,0)	
3 ou mais grupos	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	
Uso de drogas vasoativas	16 (16,2)	83 (83,8)	99 (100,0)	0,010****
Drogas vasoativas				
Inotrópicas	2 (11,8)	15 (88,2)	17 (100,0)	0,279*****
Vasopressoras	5 (11,1)	40 (88,9)	45 (100,0)	
Ambas	9 (24,3)	28 (75,7)	37 (100,0)	
Ventilação Mecânica	30 (10,6)	252 (89,4)	282 (100,0)	0,272****
Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))	4,50 (2,00; 9,50)	2,00 (1,00; 4,00)		0,004*****
Tempo de internação hospitalar (mediana(Q1; Q3))	5,00 (2,00; 8,00)	3,00 (2,00; 5,00)		0,023*****
Óbito	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100,0)	0,014***

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3. \*\*\*Qui quadrado de Pearson exato; \*\*\*\*Qui quadrado de Pearson assintótico; \*\*\*\*\*Monte Carlo; \*\*\*\*\*Mann-Whitney.

A Tabela 6 apresenta os resultados do ajuste univariado do modelo linear generalizado log-binomial para pacientes cirúrgicos. As variáveis candidatas ao modelo multivariado de

LRA (valor-p  $\leq 0,20$ ) foram idade, sepse, uso de e quantos grupos de medicação nefrotóxica, uso de e quais drogas vasoativas.

Tabela 6: Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes cirúrgicos com LRA\* *versus* pacientes cirúrgicos sem LRA\*.

Variáveis	LRA*		Total N (%)	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
	Sim N (%) N = 50	Não N (%) N = 486				
<b>Idade em meses (mediana (Q1; Q3))</b>	130,00 (25,00; 176,50)	53,00 (8,00; 114,50)		1,008	1,004; 1,012	<0,0001
<b>Gênero</b>						
Feminino	24 (9,6%)	225 (90,4)	249 (100,0)	1,064	0,627; 1,804	0,818
Masculino	26 (9,1%)	261 (90,1)	287 (100,0)	1		
<b>Diagnóstico de doença crônica</b>						
Sim	41 (9,0)	416 (91,0)	457 (100,0)	1		
Não	9 (11,4)	70 (88,6)	79 (100,0)	1,270	0,643; 2,509	0,492
<b>Diagnóstico de doença oncohematológica</b>						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (100,0)	-	-	-
Não	50 (9,3)	486 (90,7)	536 (100,0)			
<b>PIM3**** % (mediana(Q1; Q3))</b>	0,60 (0,30; 1,40)	0,60 (0,30; 1,00)		3,779	0,349; 40,903	0,274
<b>Lise tumoral</b>						
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	-	-	-
Não	50 (9,3)	485 (90,7)	535 (100,0)			
<b>Sepse</b>						
Sim	28 (12,9)	189 (87,1)	217 (100,0)	1,871	1,10; 3,182	0,021
Não	22 (6,9)	297 (93,1)	319 (100,0)	1		
<b>Uso de medicação nefrotóxica</b>						
Sim	30 (11,5)	230 (88,5)	260 (100,0)	1,592	0,928; 2,732	0,091
Não	20 (7,2)	256 (92,8)	276 (100,0)	1		
<b>Medicação nefrotóxica (grupos)</b>						
0	20 (7,2)	256 (92,8)	276 (100,0)			
1	22 (9,8)	203 (90,2)	223 (100,0)	1		
2	7 (21,2)	26 (78,8)	33 (100,0)	1,349	0,756; 2,408	0,311
3 ou mais grupos	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	2,927	1,340; 6,394	0,007
				6,900	1,621; 29,379	0,009
<b>Uso de drogas vasoativas</b>						
Sim	16 (16,2)	83 (83,8)	99 (100,0)	2,077	1,195; 3,610	0,010
Não	34 (7,8)	403 (92,2)	437 (100,0)	1		
<b>Drogas vasoativas</b>						
Vasopressoras	5 (11,1)	40 (88,9)	45 (100,0)	1		
Inotrópicas	2 (11,8)	15 (88,2)	17 (100,0)	1,059	0,227; 4,949	0,942
Ambas	9 (24,3)	28 (75,7)	37 (100,0)	2,189	0,803; 5,968	0,126
<b>Ventilação Mecânica</b>						
Sim	30 (10,6)	252 (89,4)	282 (100,0)	1,351	0,787; 2,318	0,275
Não	20 (7,9)	234 (92,1)	254 (100,0)	1		
<b>Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))</b>	4,50 (2,00; 9,50)	2,00 (1,00; 4,00)		1,000	0,996; 1,005	0,884

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*IC = intervalo de confiança; \*\*\*\*PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3

Para a confecção do modelo multivariado do grupo cirúrgico foi criado um grupo com as seis variáveis que foram candidatas ao modelo multivariado de pacientes com LRA (valor- $p \leq 0,20$ ); essas variáveis foram agrupadas em 2 grupos distintos:

- Grupo 1 = variáveis da caracterização dos pacientes: idade e sepse;
- Grupo 2 = variáveis de medicamentos: uso de e quantos grupos de medicação nefrotóxica, uso de e quais drogas vasoativas.

Após o ajuste do modelo multivariado dos dois grupos, ajustou-se o modelo completo multivariado com todas as variáveis eleitas e, novamente, fez-se o mesmo procedimento adotado em cada grupo individualmente. A qualidade de ajuste do modelo multivariado final foi verificado por meio do teste de Deviance e de Pearson.

As variáveis selecionadas do Grupo 1 foram idade e sepse, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,342 e 0,817.

Para o Grupo 2 foram criados dois subgrupos devido a correlação entre as variáveis:

- subgrupo 2.1 = uso de medicação nefrotóxica e uso de drogas vasoativas;
- subgrupo 2.2 = quantos grupos usados de medicação nefrotóxica e quais drogas vasoativas usadas.

As variáveis selecionadas do Grupo 2 foram grupos de medicação nefrotóxica e uso de drogas vasoativas, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,850 e 0,834 para o subgrupo 1 e 0,427 e 0,774 para o subgrupo 2.

As variáveis selecionadas nos modelos de todos os grupos foram idade, sepse, quantos grupos de medicação nefrotóxica usados e uso de drogas vasoativas ( $p < 0,05$ ). Foi ajustado um modelo linear generalizado multivariado log binomial com as variáveis acima. (Tabela 7)

De acordo com os critérios de Deviance e Pearson, o modelo foi bem ajustado. Pode-se afirmar que idade, diagnóstico de sepse e uso de drogas vasoativas durante a internação na UTIP constituíram fatores associados ao desenvolvimento de LRA dentre os pacientes cirúrgicos, sendo a idade uma variável de menor força de associação (valor de RP próximo a 1).

Tabela 7: Modelo linear generalizado log-binomial multivariado dos pacientes cirúrgicos com LRA.

Variáveis	RP*	IC** 95% de RP*	Valor-p
Idade	1,010	1,006; 1,014	<0,0001
Sepse	2,339	1,393; 3,928	0,001
Uso de drogas vasoativas	2,182	1,271; 3,746	0,005

Deviance=0,333 ; Pearson=0,779. Abreviaturas: \*RP = razão de prevalência; \*\*IC = intervalo de confiança

### 3.2.3) Lesão Renal Aguda: pacientes clínicos

Comparando os fatores associados ao desenvolvimento de LRA entre a população de admissão clínica, observou-se que idade, PIM 3, número de grupos usados de medicação nefrotóxica, uso de drogas vasoativas e tipo de drogas vasoativas utilizadas, uso de VM bem como o tempo de VM, tempo de internação hospitalar e evolução para óbito constituíram variáveis com significância estatística ( $p < 0,05$ ). (Tabela 8)

Tabela 8: Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA\* *versus* pacientes clínicos sem LRA\*

Variáveis	LRA*		Total N (%) N = 595	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502		
<b>Idade em meses (mediana (Q1; Q3))</b>	81,00 (10,50; 166,00)	33,00 (7,00; 109,50)		0,002*****
<b>Gênero masculino</b>	45 (14,0)	277 (86,0)	322 (100,0)	0,227****
<b>Diagnóstico de doença oncohematológica</b>	25 (15,2)	140 (84,8)	154 (100,0)	0,842****
<b>PIM3** % (mediana(Q1; Q3))</b>	4,80 (2,30; 9,93)	3,10 (7,00; 6,90)		<0,0001*****
<b>Lise tumoral</b>	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100,0)	0,289***
<b>Sepse</b>	81 (16,6)	408 (83,4)	489 (100,0)	0,178****
<b>Uso de medicação nefrotóxica</b>	83 (16,7)	413 (83,3)	496 (100,0)	0,097****
<b>Medicação nefrotóxica (grupos)</b>				
0	10 (10,1)	89 (89,9)	99 (100,0)	0,019*****
1	35 (13,2)	230 (86,8)	265 (100,0)	
2	35 (19,1)	148 (80,9)	183 (100,0)	
3 ou mais grupos	13 (27,1)	35 (72,9)	48 (100,0)	
<b>Uso de drogas vasoativas</b>	56 (31,1)	124 (68,9)	180 (100,0)	<0,0001****
<b>Drogas vasoativas</b>				
Inotrópicas	4 (916,0)	21 (84,0)	25 (100,0)	0,027*****
Vasopressoras	18 (25,4)	53 (74,6)	71 (100,0)	
Ambas	34 (40,5)	50 (59,5)	84 (100,0)	
<b>Ventilação Mecânica</b>	67 (25,0)	201 (75,0)	268 (100,0)	<0,0001****
<b>Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))</b>	7,00 (4,00; 14,00)	5,00 (3,00; 10,50)		0,013*****
<b>Tempo de internação hospitalar (mediana(Q1; Q3))</b>	9,00 (1,00; 18,50)	3,10 (1,50; 6,90)		<0,0001*****
<b>Óbito</b>	37 (56,9)	28 (43,1)	65 (100,0)	<0,0001****

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3. \*\*\*Qui quadrado de Pearson exato; \*\*\*\*Qui quadrado de Pearson assintótico; \*\*\*\*\*Monte Carlo; \*\*\*\*\*Man-Whitney.

Em relação às patologias clínicas de base e causas de admissão clínica, apresentaram significância estatística as variáveis doença cardiovascular, renal ou neurológica e admissão secundária a choque cardiogênico, *status epilepticus*, rebaixamento do nível de consciência e TSR. (Tabelas 9 e 10)

Tabela 9: Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA\* *versus* pacientes clínicos sem LRA\*: patologias clínicas de base.

Variáveis	LRA*		Total N (%) N = 595	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502		
<b>Patologia de base</b>				
Hematológico ou oncológico	38 (17,1)	184 (82,9)	222 (100,0)	0,441**
Cardiovascular	13 (27,1)	35 (72,9)	48 (100,0)	0,023***
Respiratório	8 (11,8)	60 (88,2)	68 (100,0)	0,351***
Renal	5 (55,6)	4 (44,0)	9 (100,0)	0,006**
Gastrointestinal	3 (10,3)	26 (89,7)	29 (100,0)	0,460**
Hepático	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100,0)	1,000**
Neurológico	4 (5,3)	71 (94,7)	75 (100,0)	0,009***
Genético	13 (12,5)	91 (87,5)	104 (100,0)	0,333***
Pós parada cardíaca	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100,0)	0,081**
Outras causas	5 (18,5)	22 (81,5)	27 (100,0)	0,785***

Abreviatura: \*LRA = Lesão Renal Aguda. \*\*Qui quadrado de Pearson exato; \*\*\* Qui quadrado de Pearson assintótico.

Tabela 10: Resultado da comparação das variáveis – pacientes clínicos com LRA\* *versus* pacientes clínicos sem LRA\*: causas clínicas de admissão.

Variáveis	LRA*		Total N (%)	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502		
<b>Causa da admissão</b>				
Distúrbio respiratório	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)	0,289***
Choque séptico	14 (15,4)	77 (84,6)	91 (100,0)	0,944****
Choque hipovolêmico	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100,0)	0,289***
Choque neurogênico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Choque anafilático	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,400***
Choque cardiogênico	13 (30,2)	30 (69,8)	43 (100,0)	0,006****
Arritmia: taquí ou bradicardia	1 (7,7)	12 (92,3)	13 (100,0)	0,502***
AVE** isquêmico	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	1,000***
AVE** hemorrágico	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)	0,391***
Risco de lise	6 (16,7)	30 (83,3)	36 (100,0)	0,860****
Distúrbio hidroeletrólítico	2 (9,1)	20 (90,9)	22 (100,0)	0,555***
Status epilepticus	0 (0,0)	26 (100,0)	26 (100,0)	0,023***
Rebaixamento do nível de consciência	7 (33,3)	14 (66,7)	21 (100,0)	0,033***
Infusão de medicamentos de risco	0 (0,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	0,056***
Terapia de substituição renal	11 (100,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	<0,0001***
Distúrbio respiratório e arritmia	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,400***
Outros	3 (9,7)	28 (90,3)	31 (100,0)	0,453***

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*AVE = acidente vascular encefálico  
\*\*\*Qui quadrado de Pearson exato; \*\*\*\*Qui quadrado de Pearson assintótico.

Abaixo estão as tabelas dos resultados do ajuste univariado do modelo linear generalizado log binomial para pacientes clínicos, com as variáveis candidatas ao modelo multivariado do LRA (valor-p  $\leq 0,20$ ). (Tabelas 11, 12 e 13)

Tabela 11: Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA\* versus pacientes clínicos sem LRA\*.

Variáveis	LRA*		Total N (%)	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502				
<b>Idade em meses (mediana (Q1; Q3))</b>	81,00 (10,50; 166,00)	33,00 (7,00; 109,50)		1,005	1,002; 1,007	<0,0001
<b>Gênero</b>						
Feminino	48 (17,6)	225 (82,4)	273 (100,0)	1,258	0,87; 1,83	0,228
Masculino	45 (14,0)	277 (86,0)	322 (100,0)	1		
<b>Diagnóstico de doença crônica</b>						
Sim	81 (15,7)	435 (84,3)	516 (100,0)	1,033	0,59; 1,81	0,908
Não	12 (15,2)	67 (84,8)	79 (100,0)	1		
<b>Diagnóstico de doença oncohematológica</b>						
Sim	25 (15,2)	140 (84,8)	165 (100,0)	1,044	0,69; 1,60	0,842
Não	68 (15,8)	362 (84,2)	430 (100,0)	1		
<b>PIM3**** % (mediana(Q1; Q3))</b>	4,80 (2,30; 9,93)	3,10 (7,00; 6,90)		6,104	1,44; 25,97	0,014
<b>Lise tumoral</b>						
Sim	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100,0)	1		
Não	91 (16,0)	477 (84,0)	568 (100,0)	2,16	0,56; 8,2	0,262
<b>Sepse</b>						
Sim	81 (16,6)	408 (83,4)	489 (100,0)	1,463	0,83; 2,58	0,190
Não	12 (11,3)	94 (88,7)	106 (100,0)	1		
<b>Uso de medicação nefrotóxica</b>						
Sim	83 (16,7)	413 (83,3)	496 (100,0)	1,657	0,89; 3,08	0,110
Não	10 (10,1)	89 (89,9)	99 (100,0)	1		
<b>Medicação nefrotóxica (grupos)</b>						
0	10 (10,1)	89 (89,9)	99 (100,0)	1		
1	35 (13,2)	230 (86,8)	265 (100,0)	1,31	0,67; 2,54	0,428
2	35 (19,1)	148 (80,9)	183 (100,0)	1,89	0,98; 3,66	0,058
3 ou mais grupos	13 (27,1)	35 (72,9)	48 (100,0)	2,68	1,27; 5,67	0,010
<b>Uso de drogas vasoativas</b>						
Sim	56 (31,1)	124 (68,9)	180 (100,0)	3,489	2,40; 5,09	<0,0001
Não	37 (8,9)	378 (91,1)	415 (100,0)	1		
<b>Drogas vasoativas</b>						
Inotrópicas	4 (16,0)	21 (84,0)	25 (100,0)	1		
Vasopressoras	18 (25,4)	53 (74,6)	71 (100,0)	1,59	0,59; 4,23	0,052
Ambas	34 (40,5)	50 (59,5)	84 (100,0)	2,53	0,99; 6,44	0,359
<b>Ventilação Mecânica</b>						
Sim	67 (25,0)	201 (75,0)	268 (100,0)	3,14	2,06; 4,80	<0,0001
Não	26 (8,0)	301 (92,0)	327 (100,0)	1		
<b>Tempo de ventilação mecânica (mediana(Q1; Q3))</b>	7,00 (4,00; 14,00)	5,00 (3,00; 10,50)		1,017	1,004; 1,031	0,013
<b>Tempo de internação hospitalar (mediana(Q1; Q3))</b>	9,00 (1,00; 18,50)	3,10 (1,50; 6,90)		1,007	0,999; 1,014	0,083

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*IC = intervalo de confiança; \*\*\*\*PIM3 = Paediatric Index of Mortality 3.

Tabela 12: Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA\* versus pacientes clínicos sem LRA\*: causas clínicas de admissão.

Variáveis	LRA*		Total N (%)	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502				
<b>Causa da admissão</b>						
<b>Distúrbio respiratório</b>						
Sim	29 (12,4)	205 (87,6)	234 (100,0)	1		
Não	64 (17,7)	494 (84,6)	558 (100,0)	1,431	0,95; 2,15	0,084
<b>Choque séptico</b>						
Sim	14 (15,4)	77 (84,6)	91 (100,0)	1		
Não	79 (15,7)	425 (84,3)	504 (100,0)	1,019	0,604; 1,72	0,944
<b>Choque hipovolêmico</b>						
Sim	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100,0)	1		
Não	91 (16,0)	477 (84,0)	568 (100,0)	2,163	0,562; 8,32	0,262
<b>Choque neurogênico</b>						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (100,0)	-	-	-
Não	93 (15,6)	502 (84,4)	595 (100,0)			
<b>Choque anafilático</b>						
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	2,145	0,428; 10,74	0,353
Não	92 (15,5)	500 (84,5)	592 (100,0)	1		
<b>Choque cardiogênico</b>						
Sim	13 (30,2)	30 (69,8)	43 (100,0)	2,086	1,27; 3,43	0,004
Não	80 (14,5)	472 (85,5)	552 (100,0)	1		
<b>Arritmia: taqui ou bradicardia</b>						
Sim	1 (7,7)	12 (92,3)	13 (100,0)	1		
Não	92 (15,8)	490 (84,2)	582 (100,0)	2,055	0,31; 13,64	0,456
<b>AVE**** isquêmico</b>						
Sim	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	-	-	-
Não	93 (15,7)	500 (84,3)	593 (100,0)			
<b>AVE**** hemorrágico</b>						
Sim	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)	1,77	0,662; 4,732	0,255
Não	90 (15,4)	494 (84,6)	584 (100,0)	1		
<b>Risco de lise tumoral</b>						
Sim	6 (16,7)	30 (83,3)	36 (100,0)	1,071	0,503; 2,28	0,859
Não	87 (15,6)	472 (84,4)	559 (100,0)	1		
<b>Distúrbio hidroeletrólítico</b>						
Sim	2 (9,1)	20 (90,9)	22 (100,0)	1		
Não	91 (15,9)	482 (84,1)	573 (100,0)	1,747	0,460; 6,637	0,413
<b>Status epilepticus</b>						
Sim	0 (0,0)	26 (100,0)	26 (100,0)	-	-	-
Não	93 (16,3)	476 (83,7)	569 (100,0)			
<b>Rebaixamento do nível de consciência</b>						
Sim	7 (33,3)	14 (66,7)	21 (100,0)	2,225	1,78; 4,20	0,014
Não	86 (15,0)	488 (85,0)	574 (100,0)	1		
<b>Infusão de medicamentos de risco</b>						
Sim	0 (0,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	-	-	-
Não	93 (16,2)	482 (83,8)	575 (100,0)			
<b>Terapia de substituição renal</b>						
Sim	11 (100,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	-	-	-
Não	82 (14,0)	502 (86,0)	584 (100,0)			
<b>Distúrbio respiratório e arritmia</b>						
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	2,145	0,428;	0,353
Não	92 (15,5)	500 (84,5)	592 (100,0)	1	10,744	
<b>Outros</b>						
Sim	3 (9,7)	28 (90,3)	31 (100,0)	1		
Não	90 (16,0)	474 (84,0)	564 (100,0)	1,643	0,553; 4,914	0,369

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*IC = intervalo de confiança; \*\*\*\*AVE = acidente vascular encefálico.

Tabela 13: Modelo linear generalizado log-binomial univariado: pacientes clínicos com LRA\* versus pacientes clínicos sem LRA\*: patologia clínica de base.

Variáveis	LRA*		Total N (%)	RP**	IC*** 95% de RP**	Valor-p
	Sim N (%) N = 93	Não N (%) N = 502				
<b>Patologia de base</b>						
<b>Hematológico ou oncológico</b>						
Sim	38 (17,1)	184 (82,9)	222 (100,0)	1,161	0,795; 1,695	0,440
Não	55 (14,7)	318 (85,3)	373 (100,0)	1		
<b>Cardiovascular</b>						
Sim	13 (27,1)	35 (72,9)	48 (100,0)	1,852	1,116; 3,073	0,017
Não	80 (14,6)	467 (85,4)	556 (100,0)	1		
<b>Respiratório</b>						
Sim	8 (11,8)	60 (88,2)	68 (100,0)	1		
Não	85 (16,1)	442 (83,9)	427 (100,0)	1,371	0,695; 2,705	0,363
<b>Renal</b>						
Sim	5 (55,6)	4 (44,0)	9 (100,0)	3,699	2,00; 6,85	<0,0001
Não	88 (15,0)	498 (85,0)	586 (100,0)	1		
<b>Gastrointestinal</b>						
Sim	3 (10,3)	26 (89,7)	29 (100,0)	1		
Não	90 (15,9)	476 (84,1)	566 (100,0)	1,537	0,518; 4,563	0,439
<b>Hepático</b>						
Sim	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100,0)	1,067	0,177; 6,449	0,944
Não	92 (15,6)	497 (84,4)	589 (100,0)	1		
<b>Neurológico</b>						
Sim	4 (5,3)	71 (94,7)	75 (100,0)	1		
Não	89 (17,1)	431 (82,9)	520 (100,0)	3,209	1,214; 8,483	0,019
<b>Genético</b>						
Sim	13 (12,5)	91 (87,5)	104 (100,0)	1		
Não	80 (16,3)	411 (83,7)	491 (100,0)	1,303	0,755; 2,252	0,342
<b>Pós parada cardíaca</b>						
Sim	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100,0)	2,800	1,166; 6,725	0,021
Não	90 (15,3)	498 (84,7)	588 (100,0)	1		
<b>Outras causas</b>						
Sim	5 (18,5)	22 (81,5)	27 (100,0)	1,195	0,53; 2,698	0,668
Não	88 (15,5)	480 (84,5)	568 (100,0)	1		

Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*IC = intervalo de confiança.

A variável tempo de ventilação mecânica está correlacionada à variável uso de ventilação mecânica. Logo, fez-se dois subgrupos: um com ventilação mecânica e outro com tempo de ventilação mecânica. As variáveis selecionadas do Grupo 1 foram idade, PIM 3 e ventilação mecânica ou idade, PIM 3 e tempo de ventilação mecânica, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,433 e 0,739 para o subgrupo 1 e 0,505 e 0,632 para o subgrupo 2.

As variáveis selecionadas do Grupo 2 foram choque cardiogênico e rebaixamento do nível de consciência, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,472 e 0,737.

Todas as variáveis do Grupo 3 foram selecionadas, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,461 e 0,742.

Para o Grupo 4 foram criados dois subgrupos devido a correlação entre as variáveis:

- subgrupo 4.1 = uso de medicação nefrotóxica e uso de drogas vasoativas;
- subgrupo 4.2 = quantos grupos usados de medicação nefrotóxica e quais drogas vasoativas usadas.

As variáveis selecionadas do Grupo 4 foram uso de drogas vasoativas e quantos grupos de medicação nefrotóxica, com valores de Deviance e Pearson iguais a, respectivamente, 0,433 e 0,745 para o subgrupo 1 e 0,569 e 0,544 para o subgrupo 2.

As variáveis selecionadas nos modelos de todos os grupos foram idade, PIM 3, ventilação mecânica e tempo de ventilação mecânica, choque cardiogênico, rebaixamento do nível de consciência, doença cardiovascular, doença renal, doença neurológica, pós parada cardíaca, quantos grupos de medicação nefrotóxica e uso de drogas vasoativas. Foram ajustados dois modelos lineares generalizados log binomial: todas as variáveis citadas acima e ventilação mecânica e todas as variáveis citadas acima e tempo de ventilação mecânica.

No ajuste do modelo multivariado linear log binomial, o modelo final foi composto por idade, ventilação mecânica, doença renal de base e uso de drogas vasoativas, foram significativas ao nível de 0,05, sendo a idade uma variável de menor força de associação (valor de RP próximo a 1). (Tabela 14)

De acordo com os critérios de Deviance e Pearson, o modelo multivariado foi bem ajustado. Deve-se ressaltar, porém, que como os intervalos de confiança tiveram interseção, não é possível afirmar qual variável apresentou maior força de associação ao desenvolvimento de LRA.

Tabela 14: Modelo linear generalizado log-binomial multivariado dos pacientes clínicos com LRA\*.

Variáveis	RP***	IC**** 95% de RP***	Valor-p
Idade	1,006	1,003; 1,008	<0,0001
Doença renal de base	6,452	2,695; 15,625	<0,0001
Uso de drogas vasoativas	2,568	1,723; 3,826	<0,0001
VM**	1,999	1,292; 3,093	0,002

Deviance= 0,403; Pearson=0,749. Abreviaturas: \*LRA = Lesão Renal Aguda; \*\*VM = ventilação mecânica; \*\*\*RP = razão de prevalência; \*\*\*\*IC = intervalo de confiança.

### 3.3) Terapia de substituição renal

Um total de 42 pacientes (3,7%) apresentou indicação de TSR. Destes, 20 (47,6%) estavam em anúria quando indicado o procedimento, 13 (31,0%) apresentavam uremia, seis

(14,3%) estavam com hipercalemia e em três (7,1%) dos pacientes a TSR foi indicada devido a acidose metabólica.

Na grande maioria dos pacientes (35; 83,3%) optou-se por hemodiálise e seis (14,3%) foram submetidos a diálise peritoneal; em apenas um (2,4%) utilizou-se os dois tipos de TSR. A mediana (Q1; Q3) de duração da TSR foi de 9,0 (Q1;Q3 - 5,0; 13,5) dias.

### **3.4) Desfechos**

Apenas dois pacientes evoluíram para DRC até o momento em que este estudo foi concluído.

O tempo médio de permanência na unidade foi de 8,86 dias e a mediana (Q1; Q3) foi de 3,00 (Q1; Q3 - 2,00; 5,00) dias, sendo a internação mais prolongada dentre os pacientes cirúrgicos que desenvolveram LRA [mediana de 5,00 (Q1; Q3 - 2,00;8,00)] e também dentre os pacientes clínicos com LRA [mediana de 9,00 (Q1; Q3 - 1,00;18,50)].

A taxa de mortalidade geral da UTIP, considerando todos os pacientes incluídos no estudo, foi de 76 (6,7%) pacientes. Dentre aqueles com LRA, 41 (28,7%) foram à óbito: 4 (8%) pacientes cirúrgicos e 37 (39,8%) pacientes clínicos. Considerando apenas os pacientes com LRA que realizaram TSR, 17 (40,5%) dos 42 pacientes faleceram. Não houve diferença na taxa de mortalidade dentre os critérios diagnósticos de LRA – os três pacientes diagnosticados apenas pelo pRIFLE não evoluíram para óbito.

## **4) Discussão**

A Lesão Renal Aguda (LRA) é reconhecida como um grave problema de saúde pública entre os pacientes adultos e pediátricos, com incidência variando de acordo com diferentes populações e com diferentes critérios utilizados (3, 17, 34, 35, 43, 46, 48). Estudos revelam que a LRA em pediatria está em ascensão, especialmente entre os pacientes criticamente doentes. Isso se deve, em parte, ao fato de que as doenças que anteriormente tinham altas taxas de mortalidade, como sepse, cardiopatias congênitas e certos tipos de doenças onco-hematológicas, aumentaram a sobrevivência devido ao aumento da qualidade dos cuidados (31). Existem evidências de que a LRA é frequentemente subdiagnosticada; atrasos no reconhecimento e tratamento da LRA podem levar ao óbito antes mesmo do diagnóstico (12, 21, 36). A relevância do presente estudo encontra-se na importância da implementação de

um critério diagnóstico de LRA validado para o Serviço, bem como no estabelecimento de quais os fatores associados ao desenvolvimento do quadro, permitindo maior monitorização daqueles pacientes com maior vulnerabilidade.

A população estudada apresentou como principal característica uma grande proporção de pacientes com diagnóstico de condição crônica complexa (86%), variável não avaliada nos estudos encontrados na literatura sobre LRA em pediatria. Tais achados estão relacionados aos avanços no cuidado médico nos últimos anos e, principalmente, na terapia intensiva pediátrica e neonatal, que tem resultado em melhoria nas taxas de sobrevivência de pacientes com doenças anteriormente intratáveis e consequente aumento de pacientes portadores de condições crônicas complexas, que apresentam maior risco de internações em UTIP do que a população geral (13, 62).

O predomínio de crianças com doenças onco-hematológicas de base, submetidas a quimioterapia e propensas à evolução para neutropenia febril, pode explicar a alta proporção de pacientes admitidos em sepse e choque séptico (54). A quimioterapia nefrotóxica, somada a sepse grave, são fatores associados ao desenvolvimento de LRA conhecidos na literatura, tornando a população admitida em nossa UTIP mais vulnerável em relação à de outros serviços (20, 31).

Seguindo a tendência atual em utilizar o KDIGO como critério diagnóstico de LRA e o fato de ser este o critério utilizado pelo Serviço, optou-se por utilizá-lo no presente estudo. A prevalência da LRA observada na população da UTIP do HC-UFMG (12,6%) encontra-se dentro da variação observada na literatura, igual a 4% a 26,9% (4, 7, 20, 32, 37, 43, 67). Em relação ao estadiamento, segundo o critério KDIGO, houve maior prevalência da LRA em estágios 1 e 3 (50,3% e 44,8%, respectivamente). Sutherland e col e Li e col encontraram resultados semelhantes, com maior número de pacientes pediátricos em estágios 1 e 3 (63, 40), enquanto Kaddourah e col encontraram predomínio de crianças no estágio 1 (56,9%), pressupondo o diagnóstico precoce nas instituições onde o estudo foi realizado, Ásia, Austrália, Europa e América do Norte (32).

Comparando os três critérios diagnósticos, encontrou-se diferença com significância estatística apenas no estágio 2, o que difere do estudo de Sutherland e col, onde a diferença encontrada foi nos estágios 1 e 3. De maneira similar, o pRIFLE identificou mais casos de LRA em ambos os estudos (63). Kavaz e col observaram, em estudo com pacientes pediátricos admitidos em UTIP, na Turquia, que o pRIFLE parece ser mais sensível em pacientes pediátricos (33).

A idade apresentou forte associação ao desenvolvimento da LRA na análise multivariada, tanto na população geral quanto dentre os pacientes clínicos e os pacientes cirúrgicos, com maior prevalência de LRA em crianças maiores, diferentemente do relatado na literatura, onde observaram um predomínio de LRA em crianças menores de um ano, excluindo-se a população neonatal (1, 4, 7, 14, 30, 47, 52, 53, 63). Yadav e col foram os únicos que observaram uma idade média bem próxima a encontrada nesse estudo – 8,3 anos (67). Essa variação pode ser explicada pelas características distintas das populações pediátricas admitidas nos diversos centros de terapia intensiva.

Em crianças hospitalizadas, a exposição a medicamentos nefrotóxicos está entre um dos fatores que mais contribuem para a LRA, sendo responsáveis por cerca de 16-25% dos casos, associado a morbidade significativa, aumento no tempo de internação e elevado custo (17, 18, 48, 50, 58). Dentre todos os pacientes com LRA do presente estudo, 79% fizeram uso de medicação nefrotóxica, porém, na análise multivariada não foi encontrada força de associação significativa entre LRA em nenhum dos grupos, ao contrário, Li e col e Olowu e col encontraram, em seus respectivos estudos, que a nefrotoxicidade foi o principal fator de risco associado a LRA (40, 52). Acreditamos que a divergência em relação a outros relatos da literatura seja justificada pelo grande número de pacientes oncológicos e com diagnóstico de doença crônica complexa no Serviço, onde a grande maioria das crianças encontra-se em uso de um grupo variado de medicações nefrotóxicas, diferentemente de outros estudos.

A associação entre sepse e LRA foi significativa em análise multivariada dentre a população geral da UTIP e dentre os pacientes cirúrgicos. Esezobor, Ladapo e Lesi observaram que sepse foi a causa mais comum de LRA grave em crianças (17), constituindo também importante causa de LRA em diversos outros estudos (1, 4, 43, 51, 52). A hipoperfusão mediada pela sepse, levando à necrose tubular, tem sido citada como a fisiopatologia primária da LRA séptica. Numerosos mecanismos parecem estar implicados na etiologia da LRA em crianças com sepse, mas a patogênese da LRA séptica é complexa e incompletamente compreendida (6, 32, 66). Estudos sugerem que resulte da interação entre alterações microvasculares, desregulação da homeostase inflamatória, necrose/apoptose e lesão hipóxica-isquêmica. A sepse e a LRA se propagam simultaneamente por meio de efeitos independentes sobre o tônus vascular sistêmico, o volume intersticial, a distribuição alterada de albumina sérica e a indução de produção de óxido nítrico (6, 15, 66).

Dentre os pacientes clínicos, a doença renal primária de base apresentou forte associação ao desenvolvimento de LRA. As doenças glomerulares foram importantes causas

de LRA em dois estudos conduzidos por Olowu (51, 52). Esezobor, Ladapo e Lesi observaram que as doenças renais primárias constituíram a segunda causa mais comum de LRA grave em crianças (17). Em estudo de Abdelraheem e col, glomerulonefrite aguda e uropatia obstrutiva apareceram como as principais patologias associadas a LRA, atrás apenas de sepse (1). Ashraf e col, Cao e col e Jenssen e col revelaram, em estudos distintos, que as doenças renais primárias foram as que mais causaram LRA, respondendo por 37,1%, 57,5% e 74,2% dos casos, respectivamente (7, 14, 30). Tal achado pode ser justificado pelo fato de que, embora na doença renal primária não exista, inicialmente, alteração da função renal, o acometimento do órgão, por si só, já o torna vulnerável. Se a essa vulnerabilidade forem somados outros fatores associados ao desenvolvimento da LRA, o risco da lesão será elevado.

A associação entre VM e LRA mostrou-se significativa em análise multivariada realizada dentre a população geral, que inclui tanto pacientes clínicos quanto pacientes cirúrgicos. Miklaszewska e col observaram que, dentre os pacientes com LRA, 100% dos menores de um ano necessitaram de VM, ao passo que 78% das crianças maiores precisaram do suporte, com uma média igual a 92% (47). Al-jboor e col, por sua vez, encontraram que 32,8% de todas as crianças admitidas na UTIP e 36% das crianças com LRA necessitaram de VM (4). Em ambos os estudos verificou-se, portanto, maior prevalência de VM em pacientes com LRA, porém, os autores não avaliaram se houve associação entre as variáveis com significância estatística.

O uso de droga vasoativa foi a única variável que apresentou força de associação significativa com a LRA em todas as análises multivariadas realizadas nesse estudo. Al-jboor e col foram os únicos autores que encontraram resultados semelhantes – 42% dos pacientes com LRA utilizaram alguma amina vasoativa (4). O uso dos vasopressores é extremamente importante no reestabelecimento e manutenção da estabilidade hemodinâmica e, sendo assim, a sua indicação pressupõe o comprometimento da circulação e conseqüente redução do fluxo sanguíneo renal, com risco de evolução para LRA hipóxico-isquêmica. Os estudos, em geral, associam o uso de vasopressores a maiores taxas de mortalidade em pacientes com LRA, sobretudo em LRA séptica (61).

Para a grande maioria dos pacientes com LRA dialítica, a hemodiálise foi o método de escolha, com mediana de duração igual a 9 dias. Em contrapartida, segundo estudo realizado por Abdelraheem e col, a maioria dos pacientes foi tratada por diálise peritoneal, com duração média de 4,5 dias (1). Corroborando tal estudo, Miklaszewska e col observaram que apenas 7,69% foram submetidos a hemodiálise, com duração média de 11,4 dias (47). Diversos

outros estudos trazem um predomínio do método paracorpóreo em relação ao extracorpóreo (31, 34, 63, 64, 65). A predominância de um método sobre o outro provavelmente está associada à experiência do serviço e à dificuldade em relação ao manuseio da diálise peritoneal. A variação no tempo de duração média da TSR pode decorrer do momento em que o tratamento foi iniciado – se precocemente ou se tardiamente após o diagnóstico da LRA.

Dentre os pacientes com LRA, apenas 1,4% evoluíram para DRC. Dados da literatura revelam uma grande variação nesse desfecho, com estudos indicando uma prevalência de 1,4% a 44% (18, 32, 17, 34). Em coorte conduzida por Mammen e col, 10,3% desenvolveram DRC após 1 a 3 anos de segmento (41). Hui-Stickle e col encontraram em seu estudo que apenas 5% das crianças necessitavam de TSR no momento da alta (27). Askenazi e col avaliaram a função renal 3 a 5 anos após a LRA dos pacientes da coorte de Hui-Stickle e col e observaram que mais da metade dos pacientes que retornaram para avaliação tinham evidências de DRC (9). Ball e Kara descobriram que 40% dos sobreviventes de LRA tinham diminuição da TFG, proteinúria ou hipertensão no momento da alta hospitalar na Nova Zelândia (10). Assim, os sobreviventes de LRA pediátrica necessitam de acompanhamento a longo prazo pelo risco de desenvolvimento da DRC.

Na análise dos desfechos desse estudo, a mediana de tempo de permanência na UTIP dentre os pacientes que desenvolveram LRA foi o dobro em relação aos demais pacientes, corroborando o que a literatura traz sobre LRA e aumento do tempo de internação hospitalar. Resultados semelhantes foram encontrados por Sutherland e col, em estudo conduzido nos Estados Unidos em 2009: dois dias de internação dentre a população geral da UTIP e nove dias de internação dentre os pacientes com LRA (64). Posteriormente, esse mesmo autor encontrou um tempo de internação de 8 dias para os pacientes com LRA em estágio 1 do KDIGO, 12 dias para os pacientes em estágio 2 e 13 dias para o estágio 3, com uma média de 11 dias dentre todas as crianças com LRA. (63). Miklaszewska e col encontraram uma média de 35 dias de permanência na UTIP em pacientes com LRA, com neonatos demandando mais tempo que crianças maiores. (47). Al-jboor e col observaram um tempo de 6,4 +- 2 dias dentre a população geral da UTIP, sendo de 11,3 +- 2 dentre os pacientes com LRA. (4). Deve-se ressaltar, entretanto, que na análise multivariada o tempo de internação hospitalar não apresentou força de associação com LRA.

As taxas de mortalidade descritas atualmente na terapia intensiva pediátrica variam entre 5 a 10% (49), e, portanto, a mortalidade geral observada em nosso estudo (6,7%) encontra-se no intervalo esperado. Dentre os pacientes com LRA, a mortalidade foi de 28,7%,

semelhante ao encontrado por Li e col (30,8%) e Pol e col (32,4%) (40, 53), e pouco menor que aquelas observadas por Martin e col, Miklaszewska e col e Olowu (40%, 44% e  $50.4 \pm 25.2\%$ , respectivamente) (43, 47, 52). Considerando apenas as crianças dialisadas, a mortalidade foi ainda maior (40,5%), assim como o observado por Li e col (64,3%) (40). Para Sutherland e col, 27,1% dos pacientes dialisados foram a óbito, ao passo que 14,2% dos pacientes não dialisados morreram (64). Embora os achados do presente estudo sejam corroborados pelos dados da literatura, a relação entre LRA e óbito no presente estudo, em análise multivariada, não apresentou força de associação.

Em conclusão, devemos ressaltar que a população admitida na UTIP do HC-UFG apresenta características singulares em relação a outras populações, destacando-se a alta prevalência de crianças com doenças crônicas complexas e patologias onco-hematológicas. Apesar disso, a prevalência da LRA encontrada assemelha-se à descrita na literatura. Encontramos que crianças em idade escolar, com diagnóstico de sepse, doença renal primária, com demanda por suporte ventilatório e em uso de aminas vasoativas apresentam maior risco de desenvolvimento de LRA, corroborando com dados da literatura. Tal achado traz como alerta que, diante de pacientes com essas variáveis, o profissional que atua na terapia intensiva deve ficar atento, estabelecendo medidas que garantam uma perfusão renal adequada. A mortalidade associada à LRA é elevada, sobretudo dentre os pacientes submetidos a TSR e, portanto, é fundamental que todas as medidas sejam tomadas para que se evite a instalação da doença. O acompanhamento dos pacientes que desenvolveram LRA é imprescindível, considerando a possibilidade da evolução para DRC a longo prazo.

## **5) Seção: Considerações Finais**

A prevalência da LRA encontrada dentre a população pediátrica da UTIP do HC-UFG durante o período estudado assemelha-se à observada por diversos outros autores. Quase a metade dos pacientes foram identificados em estágio avançado de doença renal (estágio 3 de KDIGO) e, portanto, os esforços devem estar voltados ao diagnóstico e tratamento precoces do quadro.

As crianças em idade escolar apresentaram maior risco de desenvolvimento de LRA em relação às crianças menores, assim como os pacientes com sepse e doença renal primária

de base. A demanda por suporte ventilatório e aminas vasoativas foi maior dentre a população diagnosticada com LRA, corroborando dados encontrados na literatura.

Embora exista maior tendência atual em se optar pela diálise peritoneal em relação a hemodiálise, o segundo continua sendo o método de escolha do Serviço para a maioria das crianças com indicação de TSR,

Considerando o risco de evolução para DRC apresentado pelos pacientes que desenvolveram LRA, o seu acompanhamento é imprescindível. O HC-UFMG não dispõe de um ambulatório de egresso para tais pacientes e este estudo propõe a sua criação. À alta hospitalar, sugere-se que eles sejam encaminhados e avaliados com frequência semestral, clínica e laboratorialmente, através da função renal. Além disso, deverão receber orientações por escrito dos fármacos nefrotóxicos que devem ser evitados quando houver outra opção terapêutica.

Deve-se ressaltar que a população admitida na UTIP do HC-UFMG apresenta características singulares em relação a outras populações, destacando-se a alta prevalência de crianças com doenças crônicas complexas e patologias onco-hematológicas.

## Referências

1. Abdelraheem M, Ali ET, Osman R, et al. Outcome of Acute Kidney Injury in Sudanese Children — an experience from a Sub-saharan African unit. *Perit Dial Int*. 2014 Jul;34(5):526–533.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Regulamento Técnico para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e Unidades de Cuidados Intermediários. 2006.
3. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028–1035.
4. Al-jboor W, Almardini R, Bderat JA, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Child. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4):740-747.
5. Alkaandari O, Eddington KA, Hyder A, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2011;15: R146
6. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2015 Jan;35(1):2–11.
7. Ashraf M, Shahzad N, Hussain A, et al. Incidence of Pediatric Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(6):1188-1193.
8. Askenazi D. Evaluation and Management of Critically Ill Children with Acute Kidney Injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011 April;23(2): 201–207.
9. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al: 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69: 184-189.
10. Ball EF, Kara T: Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2008;44: 642– 646.
11. Basu RK, Kaddourah A, Terrel T, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critical Ill Children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015;16:24
12. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2015 Apr;30(4):677–685.
13. Burns KH, Casey PH, Lyle RE, et al. Increasing prevalence of medically complex children in US hospitals. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):638–46.
14. Cao Y, Yi Z, Zhang H, et al. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicenter investigation. *BMC Urol*. 2013;13:41.
15. Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury – is it possible to move the needle against this syndrome? *J Pediatr*. 2017;93(1):1-3.
16. Disease K: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:1–138.
17. Esezobor CI, Ladapo TA, Lesi FE. Clinical Profile and Hospital Outcome of Children with Severe Acute Kidney Injury in a Developing Country. *J Trop Pediatr*. 2015;61:54–60.
18. Faught LN, Greff MJE, Rieder MJ, et al. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Nov;80(49): 901–909.
19. Feudtner C, Hays RM, Haynes G, et al. Deaths attributed to pediatric complex chronic conditions: national trends and implications for supportive care services. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):E99.
20. Fitzgerald JC, Basu R, Akcan-Arikan A, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis, An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med*. 2016 Dec;44(12):2241–2250.

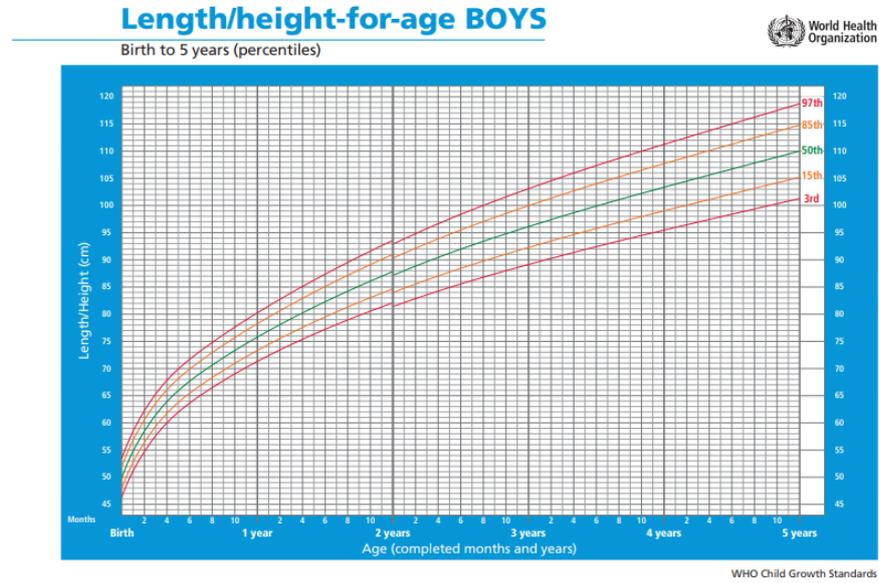
21. Flynn N, Dawna A. A simple electronic alert for acute kidney injury. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(2):206–212.
22. Garzotto F, Zanella M, Ronco C. The Evolution of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. *Nephron Clin Pract.* 2014 Sep;127:172–175.
23. Goldstein SL. Renal Recovery at Different Ages. *Nephron Clin Pract.* 2014 Sep;127:21-24.
24. Gráficos de Crescimento: Organização Mundial da Saúde. Disponíveis em: <http://www.sbp.com.br/departamentos-cientificos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>
25. Hayes W. Stop adding insult to injury - identifying and managing risk factors for the progression of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Feb;32:2235–2243.
26. Hui WF, Chan WKY, Miu TY. Acute kidney injury in the paediatric intensive care unit: identification by modified RIFLE criteria. *Hong Kong Med J* 2013;19: 13-9.
27. Hui-Stickle 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.
28. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2016 Apr;2071-2936.
29. Instituto Latino Americano de Sepse - Campanha de Sobrevivência a Sepse. Protocolo Clínico Pediátrico. Atendimento ao paciente pediátrico com sepse, sepse grave e choque séptico. Janeiro 2019.
30. Jenssen GR, Hovland E, Bangstad HJ, et al. The incidence and aetiology of acute kidney injury in children in Norway between 1999 and 2008. *Acta Paediatr.* 2014;103:1192–1197.
31. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, et al. Drug-Associated Acute Kidney Injury: Who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):59–69.
32. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jan;376(1):11–20.
33. Kavaz A, Özçakar ZB, Kendirli T, et al. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr.* 2011 Nov;101(3):126-129.
34. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Med.* 2013;17:204.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International.* 2012;2(Suppl 1):1–138.
36. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res.* 2016 Jan;8(1):58-62.
37. Ladapo TA, Esezobor CI, Lesi FE. Pediatric Kidney Diseases in an African Country: Prevalence, Spectrum and Outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(5):1110-1116.
38. Lameire N. The Definitions and Staging Systems of Acute Kidney Injury and Their Limitations in Practice. *Arab J Nephrol Transplant.* Sep 2013;6(3): 145-52.
39. Levi TM, Souza SP, Magalhães JG, et al. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(4): 290-296.
40. Li Z, Kang Z, Duan C, et al. Clinical and pathological features of acute kidney injury in children. *Ren Fail.* 2014 May;36(7):1023–1028.
41. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, 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;59:523–530.
42. Maringer K, Sims-Lucas S. The multifaceted role of the renal microvasculature during acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016 Aug;31(8):1231–1240.
43. Martin SM, Balestracci A, Aprea V, et al. Acute kidney injury in critically ill children: incidence and risk factors for mortality. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(5):412-417.

44. McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, et al. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. *Pediatr Nephrol*. 2015 Apr;30:1861-1871.
45. Mehta P, Sinha A, Sami A, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children. *Indian Pediatr*. 2012 Jul;49:537-42.
46. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2007 Mar;11:R31.
47. Miklaszewska M, Korohodab P, Sobczak A, et al. Acute Kidney Injury in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Poland: A Retrospective Study. *Kidney Blood Press R*. 2014 May;39:28-39.
48. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18:120.
49. Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Sep;11(5):549–55.
50. Odetunde OI, Okafor HU, Uwaezuoke SN, et al. Renal Replacement Therapy in Children in the Developing World: Challenges and Outcome in a Tertiary Hospital in Southeast Nigeria. *Sci. World J*. 2014;ID 903151.
51. Olowu WA, Niang A, Osafo C, et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2016 Apr;4:e242–50.
52. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol*. 2015;83 – Suppl. 1(S70-S74).
53. Pol PT, Galán CR, Villanueva JAM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill children: epidemiology and prognostic factors. *An Pediatr*. 2015;83(6):367-375.
54. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, et al. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):584–8.
55. Pundzienė B, Dobilienė D, Rudaitis S. Acute kidney injury in pediatric patients: experience of a single center during an 11-year period. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(8):511-5.
56. Raina R, Chauvin AM, Bunchman T, et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS Med*. 2017 May;12(5):e0178233.
57. Riyuzo MC, Silveira LVA, Macedo CS, et al. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J Pediatr*. 2016 Jul;93(1):28-34.
58. Schaffzin JK, Dodd CN, Nguyen H, et al. Administrative Data Misclassifies and Fails to Identify Nephrotoxin-Associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Children. *Pediatrics*. 2014;4:159-168.
59. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-263.
60. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.
61. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832–43.
62. Simon TD, Berry J, Feudtner C, et al. Children with complex chronic conditions in inpatient hospital settings in the United States. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):647–55.
63. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr;10.
64. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in Hospitalized Children: Epidemiology and Clinical Associations in a National Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8:1661–1669.

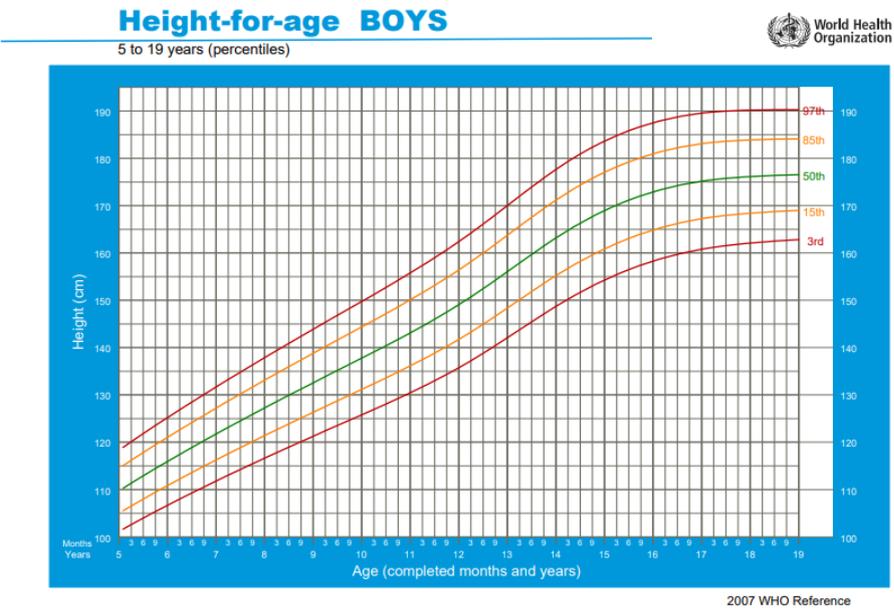
65. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, et al. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplan.* 2013 Jan;28:1447–1454.
66. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. A Multibiomarker-Based Model for Estimating the Risk of Septic Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):1646–1653.
67. Yadav SP, Shah GS, Mishra OP, et al. Pattern of Renal Diseases in Children: A Developing Country Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(2):371-376.

**ANEXO A: Gráficos de Crescimento: idade x estatura, segundo o gênero (OMS)**

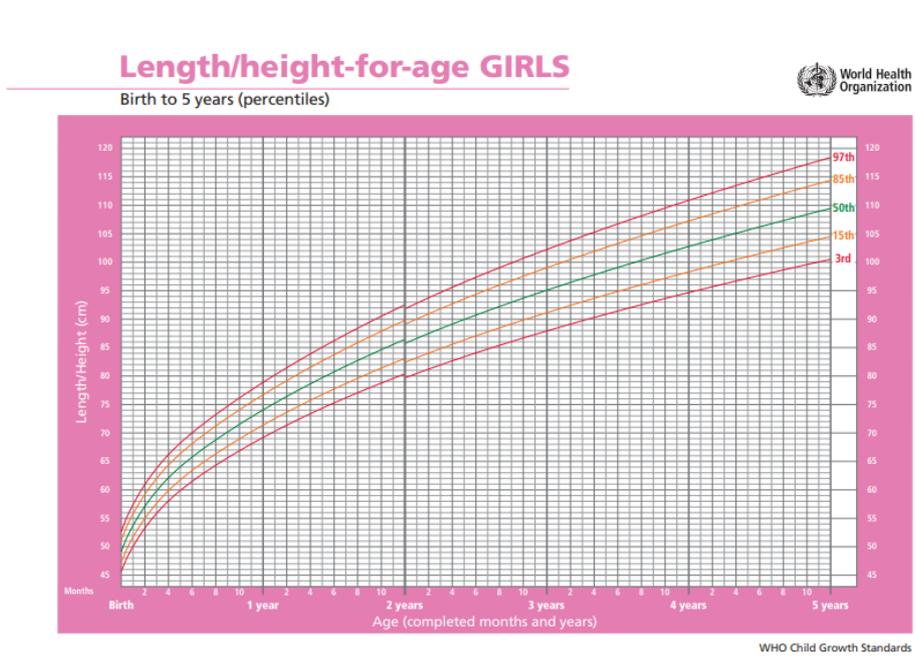
Meninos: 0-5 anos



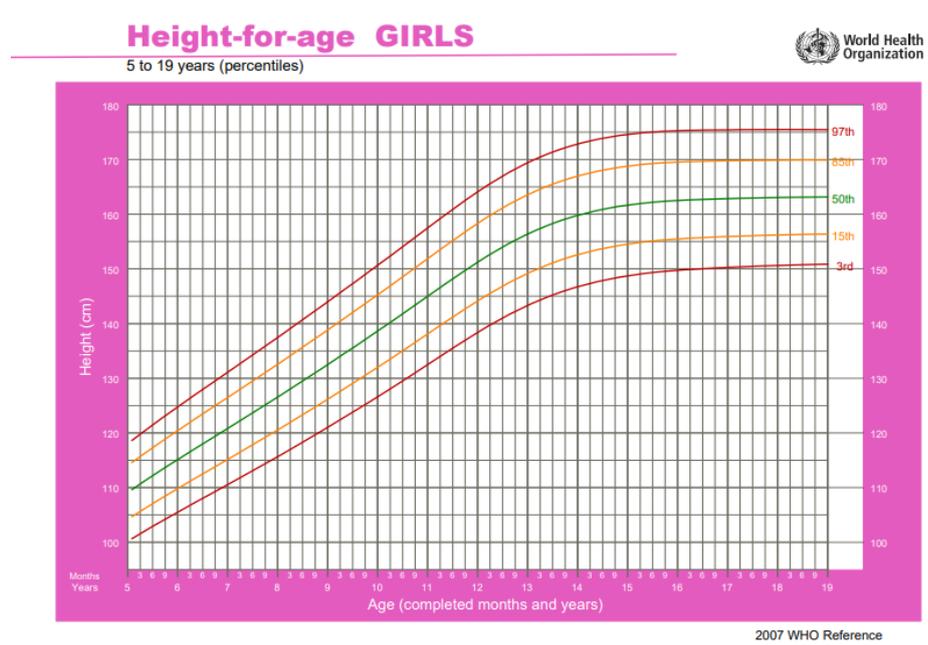
Meninos: 5-19 anos



Meninas: 0-5 anos



Meninas: 5-19 anos



**ANEXO B - Grupos de medicações nefrotóxicas utilizadas na UTIP do HC-UFMG,  
durante o período estudado**

<b>Medicamentos</b>	<b>N = 756 (%)</b>
ATB*	453 (59,9)
Anti-fúngico	11 (1,5)
ATB* e Anti-fúngico	126 (16,7)
QT**	12 (1,6)
ATB* e QT**	17 (2,2)
Anti-fúngico e QT**	1 (0,1)
ATB*, anti-fúngico e QT**	12 (1,6)
Anti-viral	3 (0,4)
ATB* e antiviral	58 (7,7)
Anti-fúngico e antiviral	1 (0,1)
ATB*, anti-fúngico e anti-viral	24 (3,2)
QT** e anti-viral	1 (0,1)
ATB*, QT** e anti-viral	4 (0,5)
Anti-viral, QT** e anti-fúngico	1 (0,1)
ATB*, anti-fúngico**, QT e anti-viral	7 (0,9)
AINE***	11 (1,5)
ATB* e AINE***	12 (1,6)
ATB*, anti-fúngico e AINE***	2 (0,3)

Abreviaturas: \*ATB = antibiótico; \*\*QT = quimioterapia; \*\*\*AINE = anti-inflamatório

**ANEXO C - Tabelas das medicações nefrotóxicas utilizadas pelos pacientes da UTIP do  
HC-UFMG, durante o período estudado**

Antibióticos	N (%)
Cefalosporina, vancomicina, aminoglicosídeo e beta-lactâmicos	4 (0,6)
Aminoglicosídeo	38 (5,3)
Vancomicina	53 (7,4)
Aminoglicosídeo e vancomicina	9 (1,3)
Polimixicina	11 (1,5)
Vancomicina e polimixicina	62 (8,7)
Aminoglicosídeo, vancomicina e polimixicina	5 (0,7)
Sulfonamidas	21 (2,9)
Aminoglicosídeo e sulfonamidas	1 (0,1)
Polimixicina e sulfonamidas	5 (0,7)
Vancomicina, polimixina e sulfonamidas	8 (1,1)
Rifampicina	1 (0,1)
Aminoglicosídeo, vancomicina e rifampicina	1 (0,1)
Rifampicina, aminoglicosídeo, vancomicina e polimixicina	1 (0,1)
Polimixicina, sulfonamidas e rifampicina	2 (0,3)
Beta-lactâmicos	49 (6,8)
Beta-lactâmicos e aminoglicosídeos	17 (2,4)
Beta-lactâmicos e vancomicina	6 (0,8)
Beta-lactâmicos, aminoglicosídeo e vancomicina	2 (0,3)
Beta-lactâmicos e polimixicina	1 (0,1)
Beta-lactâmicos, polimixicina e vancomicina	3 (0,4)
Beta-lactâmicos e sulfonamidas	2 (0,3)
Beta-lactâmicos, vancomicina e aminoglicosídeo e sulfonamidas	1 (0,1)
Cefalosporina	141 (19,7)
Cefalosporina e aminoglicosídeo	11 (1,5)
Cefalosporina e vancomicina	93 (13,0)
Cefalosporina, vancomicina e aminoglicosídeo	4 (0,6)
Cefalosporina e polimixicina	4 (0,6)
Cefalosporina, aminoglicosídeo e polimixicina	1 (0,1)
Cefalosporina, vancomicina e polimixicina	22 (3,1)
Sulfonamidas e cefalosporina	10 (1,4)
Sulfonamidas, aminoglicosídeo e cefalosporina	1 (0,1)
Sulfonamidas, vancomicina e cefalosporina	9 (1,3)
Sulfonamidas, vancomicina, polimixicina e cefalosporina	4 (0,6)
Cefalosporina e beta-lactâmicos	41 (5,7)
Cefalosporina, aminoglicosídeo e beta-lactâmicos	7 (1,0)
Cefalosporina, vancomicina e beta-lactâmicos	19 (2,7)
Cefalosporina, polimixicina e beta-lactâmicos	1 (0,1)
Cefalosporina, polimixicina, vancomicina e beta-lactâmicos	3 (0,4)
Cefalosporina, beta-lactâmicos e sulfonamidas	1 (0,1)
Cefalosporina, beta-lactâmicos, vancomicina e sulfonamidas	2 (0,3)
Cefalosporina, beta-lactâmicos, vancomicina, polimixicina e sulfonamidas	2 (0,3)
Cefalosporina, beta-lactâmicos, vancomicina, polimixicina e rifampicina	1 (0,1)
Quinolona	3 (0,4)
Quinolona e vancomicina	3 (0,4)
Quinolona, polimixicina e vancomicina	1 (0,1)
Quinolona, polimixicina, vancomicina e aminoglicosídeos	1 (0,1)
Quinolona, sulfonamidas e polimixicina	1 (0,1)
Quinolona, Beta-lactâmicos	1 (0,1)
Quinolona, beta-lactâmicos e vancomicina	3 (0,4)
Quinolona, beta-lactâmicos e polimixicina	1 (0,1)
Quinolona, beta-lactâmicos, vancomicina e polimixicina	1 (0,1)
Quinolona, beta-lactâmicos, sulfonamidas e vancomicina	1 (0,1)
Quinolona e cefalosporina	2 (0,3)

Continuação:

Antibióticos	N (%)
Quinolona, cefalosporina e vancomicina	3 (0,4)
Quinolona, cefalosporina, vancomicina, aminoglicosídeo e polimixicina	1 (0,1)
Quinolona, cefalosporina, sulfonamidas, rifampicina, polimixicina e vancomicina	1 (0,1)
Quinolona, cefalosporina e beta-lactâmicos	5 (0,7)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos, polimixicina e aminoglicosídeos	1 (0,1)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos, polimixicina e vancomicina	2 (0,3)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos, polimixicina, vancomicina e aminoglicosídeo	1 (0,1)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos e sulfonamidas	2 (0,3)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos, sulfonamidas, vancomicina e aminoglicosídeo	1 (0,1)
Quinolona, cefalosporina, beta-lactâmicos, sulfonamidas, vancomicina, polimixicina e aminoglicosídeo	1 (0,1)
Total	716 (100,0)

Anti-fúngicos	N (%)
Anfotericina complexo lipídico	1 (0,5)
Anfotericina convencional	48 (25,9)
Anfotericina complexo lipídico e anfotericina convencional	1 (0,5)
Anfotericina lipossomal	4 (2,2)
Anfotericina lipossomal e anfotericina convencional	4 (2,2)
Voriconazol	13 (7,0)
Voriconazol e anfotericina convencional	8 (4,3)
Voriconazol e anfotericina complexo lipídico	3 (1,6)
Voriconazol e anfotericina lipossomal	4 (2,2)
Fluconazol	53 (28,6)
Anfotericina convencional e fluconazole	9 (4,9)
Anfotericina lipossomal, e anfotecinina convencional e fluconazol	1 (0,5)
fluconazol e voriconazol	1 (0,5)
Anfotericina convencional, fluconazol e voriconazol	1 (0,5)
Micafungina	12 (6,5)
Anfotericina convencional e micafungina	4 (2,2)
Anfotericina complexo lipídico e micafungina	2 (1,1)
Anfotericina complexo lipídico,anfotericina convencional e micafungina	1 (0,5)
Anfotericina complexo lipossomal e micafungina	2 (1,1)
Voriconazol e micafungina	1 (0,5)
Voriconazol, anfotericina convencional e micafungina	1 (0,5)
Voriconazol, anfotericina convencional e micafungina	1 (0,5)
Fluconazol e micafungina	1 (0,5)
Fluconazol, anfotericina convencional e micafungina	2 (1,1)
Fluconazol, anfotericina complexo lipídico, anfotericina lipossomal e micafungina	1 (0,5)
Caspofungina	4 (2,2)
Anfotericina convencional e caspofungina	1 (0,5)
Anfotericina convencional, fluconazol e caspofungina	1 (0,5)
Total	185 (100,0)

Quimioterápicos	N (%)
Ciclosporina	21 (36,8)
Ciclofosfamida	6 (10,5)
Tacrolimus	1 (1,8)
Tacrolimus e ciclosporina	1 (1,8)
Tacrolimus e ciclofosfamida	1 (1,8)
Metotrexato	2 (3,5)
Metotrexato e tacrolimus	1 (1,8)
Mercaptopurina	1 (1,8)
ARA-C*	3 (5,3)
Mercaptopurina e ARA-C*	1 (1,8)
Doxorrubicina	1 (1,8)
ATRA**	5 (8,8)
Daunoblastina e ATRA**	2 (3,5)
MESNA e ciclosporina	1 (1,8)
Vincristina	1 (1,8)
Vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida	1 (1,8)
Vincristina, MESNA e ciclofosfamida	1 (1,8)
Vincristina, MESNA, doxorrubicina e ciclofosfamida	1 (1,8)
Asparaginase	1 (1,8)
Asparaginase, vincristina e daunoblastina	1 (1,8)
Tioguanina	1 (1,8)
Tioguanina e ARA-C*	1 (1,8)
Etoposide, imatinib, tioguanina e ARA-C*	1 (1,8)
Total	57 (100,0)

Abreviaturas: \*ARA-C = citosina arabinosídeo; \*\*ATRA = ácido transretinóico

Anti-virais	N (%)
Aciclovir	32 (33,3)
Ganciclovir	10 (10,4)
Ganciclovir e aciclovir	1 (1,0)
Oseltamivir	48 (50,0)
Oseltamivir e acyclovir	5 (5,2)
Total	96 (100)

Anti-inflamatórios	N (%)
Cetoprofeno	9 (36,0)
AAS*	16 (64,0)
Total	25 (100,0)

Abreviatura: \*AAS = ácido acetil-salicílico