LEILA COSTA VOLPON

**Estudo epidemiológico dos pacientes com lesão renal aguda na Unidade de Terapia
Intensiva Pediátrica e avaliação do marcador cistatina C para detecção precoce de
comprometimento renal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor.
Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente.

Opção: Investigação em Pediatria.

Orientador: Prof^a Dr^a Ana Paula C. P. Carlotti.
Volume único.

Ribeirão Preto

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Volpon, Leila Costa

Estudo epidemiológico dos pacientes com lesão renal aguda na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e avaliação do marcador cistatina C para detecção precoce de comprometimento renal. Ribeirão Preto, 2013.

162 p.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente - Opção: Investigação em Pediatria.

Orientador: Carlotti, Ana Paula de Carvalho Panzeri

1. Lesão renal aguda. 2. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.
3. Classificação RIFLE pediátrica. 4. Cistatina C.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Leila Costa Volpon: “Estudo epidemiológico dos pacientes com lesão renal aguda na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e avaliação do marcador cistatina C para detecção precoce de comprometimento renal.”

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente.

Opção: Investigação em Pediatria.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Este trabalho marca minha transição de filha para
mãe, e portanto dedico-o à minha filha Maria e aos
meus pais Gecilda e Lourival.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a minha família, em especial aos meus pais Gecilda e Lourival, minha irmã Vanessa e meu cunhado Carlo, pessoas fundamentais para a realização de todos os meus objetivos profissionais, por quem eu sinto um amor infinito.

Ao meu marido Marcelo, amor da minha vida.

Aos meus sogros Celso e Marlei por toda a paciência, carinho e apoio.

Ao colega e amigo Edward Ken Sugo, pela sua contribuição na Unidade Campus, sem a qual seria muito difícil a realização deste estudo. Agradeço também aos colegas e amigos Julio Cesar Consulin e Tabata Luna Garavazzo Tavares pelo auxílio na coleta de dados, aos colegas de trabalho da UTI Pediátrica do HC-FMRP-USP, pelo auxílio e convivência agradável que proporcionam a todos, e em especial à equipe de enfermagem, que tanto me ajudou na coleta das amostras.

Ao Prof Dr Paulo Louzada Júnior pela cessão do uso do Laboratório de Imunologia Clínica e a Muriel pela disponibilidade e paciência em todas as manhãs dedicadas às medidas de cistatina C. À Prof^a Dr^a Palmira Cupo pela cessão do uso do Laboratório de Toxicologia da Unidade de Emergência, e à Dr^a Maria José Leite da Silva e demais colegas desse laboratório pelo auxílio. Ao Prof Dr Marcos Carvalho Borges e à toda a equipe da Unidade de Pesquisa Clínica do HC-FMRP-USP, em especial Tânia, Rodrigo e Mariana pelo auxílio. A toda a equipe de funcionários do Laboratório de Nefrologia pela colaboração com as medidas de creatinina urinária.

Ao estatístico Davi Casale Aragon pelas orientações e contribuições às análises deste estudo.

Aos meus amigos Prof Dr Fabio Carmona e Prof^a Dr^a Alessandra Kimie Matsuno pelas sugestões, conselhos e ensinamentos em anos de convivência na UTI Pediátrica.

À Prof^a Dr^a Ana Paula Carlotti, por seu exemplo de dedicação ao ensino, pesquisa e assistência com excelência e integridade, por me ensinar tanto e principalmente, pela sua confiança no meu trabalho. Meu carinho e minha admiração aumentam a cada dia. A gratidão será eterna.

RESUMO

VOLPON, LC. Estudo epidemiológico dos pacientes com lesão renal aguda na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e avaliação do marcador cistatina C para detecção precoce de comprometimento renal. 2013. 162 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A disfunção renal é uma complicação comum associada a desfechos clínicos negativos em pacientes pediátricos gravemente doentes. Na prática clínica, a medida de creatinina sérica continua sendo o marcador mais usado e aceito para monitoramento da função renal, embora haja várias limitações relacionadas ao seu uso. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular que apresenta características ideais para um marcador da taxa de filtração glomerular. Neste estudo, nossos objetivos foram descrever e analisar o perfil epidemiológico dos pacientes pediátricos gravemente doentes com lesão renal aguda (LRA); classificar a gravidade da LRA segundo o critério RIFLEp, verificar sua praticabilidade; e avaliar a utilidade da cistatina C sérica em detectar comprometimento da taxa de filtração glomerular e sua associação com a creatinina sérica nos 2 primeiros dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Para a estimativa da taxa de filtração glomerular, foi medido o *clearance* de creatinina. No estudo epidemiológico, foram analisados 174 pacientes internados na UTIP. LRA foi diagnosticada em 45% dos pacientes. Idade menor ou igual a 12 meses, escore PRISM maior ou igual a 6, hipotensão arterial, sepse, tempo de circulação extracorpórea maior do que 120 minutos, pressão intra-abdominal maior ou igual a 8 mmHg e subnutrição proteico-calórica foram fatores de risco associados à LRA. A presença de LRA foi associada a piores desfechos clínicos como maior tempo de internação na UTIP e maior tempo de uso de ventilação mecânica. Na alta da UTIP, 41% dos pacientes com LRA mantinham função renal alterada. No estudo da cistatina C, foram envolvidos 122 pacientes. Observamos que, no grupo de pacientes com LRA (41,8%) segundo o critério RIFLEp, as medidas de cistatina C foram significativamente mais altas tanto no momento da admissão na UTIP quanto de 24 a 36 h após. O desempenho da cistatina C como biomarcador na análise da curva ROC ($AUC=0,77$) e dos valores de eficiência diagnóstica foi melhor do que o da creatinina sérica ($AUC=0,65$) em pacientes pediátricos gravemente doentes. Concluímos que o critério RIFLEp mostrou-se importante na detecção precoce de LRA em pacientes de risco e que a cistatina C é melhor marcador do que a creatinina sérica para detectar LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes.

ABSTRACT

VOLPON, LC. Epidemiological study of patients with acute kidney injury in a Pediatric Intensive Care Unit and assessment of cystatin C as a biomarker for early detection of kidney dysfunction. 2013. 162 p. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Kidney dysfunction is a common complication associated with poor clinical outcomes in critically ill pediatric patients. In the clinical setting, serum creatinine is still the most widely used and accepted biomarker for the assessment of renal function; however, it carries a number of limitations. Cystatin C is a low molecular weight protein that has ideal features for measuring the glomerular filtration rate. The present study aims to describe and analyze the epidemiological profile of critically ill pediatric patients with acute kidney injury (AKI); to classify the severity of AKI according to the pRIFLE criteria; to assess its feasibility; and to evaluate the utility of serum cystatin C in determining the deterioration of glomerular filtration rate and its association with serum creatinine in the first two days following PICU admission. In order to estimate glomerular filtration rate, creatinine clearance was used. The epidemiological study assessed 174 patients admitted to PICU; 45% of these were diagnosed with AKI. Age equal or lower than 12 months, PRISM score equal or higher than 6, hypotension, sepsis, cardiopulmonary bypass time longer than 120 minutes, intra-abdominal pressure equal or higher than 8 mmHg and protein-energy malnutrition were risk factors for AKI. AKI was associated with poorer clinical outcomes, such as PICU inpatient time and prolonged mechanical ventilation. When discharged from PICU, 41% of patients with AKI still had altered renal function status. In the cystatin C study, 122 patients were enrolled. The AKI patients' subgroup (41.8%), according to pRIFLE, showed significantly higher cystatin C levels, both at the time of PICU admission as well as 24 to 36 hours afterwards. Cystatin C performance as a biomarker in ROC curve analysis ($AUC=0,77$) and its diagnostic efficiency values were better than serum creatinine ($AUC=0,65$) in critically ill pediatric patients. We conclude that the pRIFLE criteria is definitely important for the early diagnosis of AKI in risk patients and that cystatin C is a more reliable biomarker than serum creatinine to detect AKI in critically ill pediatric patients.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama dos casos incluídos no estudo.....	35
Figura 2. Histograma do número de casos diagnosticados de lesão renal aguda (LRA) em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).....	42
Figura 3. Histograma do número de pacientes que receberam sua pior classificação RIFLEp em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) ..	43
Figura 4. Histograma do número de pacientes com lesão renal aguda (LRA) com registro da menor pressão arterial sistólica (PAS) em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).....	44
Figura 5. Histograma do número de pacientes com lesão renal aguda (LRA) e o pior escore PELOD em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).....	45
Figura 6. Diagrama da coorte, incluindo a classificação RIFLEp e desfechos	46
Figura 7. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis do <i>clearance</i> de creatinina estimado (CCE) na alta da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) em pacientes com lesão renal aguda (LRA) classificados segundo o critério RIFLEp <i>Risk</i> (R), <i>Injury</i> (I) e <i>Failure</i> (F).....	49
Figura 8. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis do tempo de internação em dias na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) conforme a classificação RIFLEp <i>Risk</i> (R), <i>Injury</i> (I) e <i>Failure</i> (F).....	50
Figura 9. Histograma da frequência relativa de pacientes com diagnóstico de lesão renal aguda (LRA) em relação ao dia da cirurgia cardíaca	53
Figura 10. Histograma da frequência relativa de pacientes com lesão renal aguda (LRA) que atingiram o pico de creatinina (Cr) sérica na internação em relação ao dia da cirurgia cardíaca	56
Figura 11. Histograma da frequência relativa de pacientes com lesão renal aguda (LRA) que atingiram o pico de creatinina (Cr) sérica em relação ao dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)	60
Figura 12. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica basal (mg/dl) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).....	61

Figura 13. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença absoluta entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação (mg/dl) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).....	61
Figura 14. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença absoluta entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação (mg/dl) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) nos pacientes sobreviventes sem lesão renal aguda (LRA), com classificação RIFLEp <i>Risk</i> (R), <i>Injury</i> (I) e <i>Failure</i> (F).....	62
Figura 15. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação até alta (dias) da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).....	69
Figura 16. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação até alta (dias) da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes separados pela classificação RIFLEp.....	70
Figura 17. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA)	73
Figura 18. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes separados pela classificação RIFLEp.....	73
Figura 19. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA)	74
Figura 20. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes separados pela classificação RIFLEp.....	74
Figura 21. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação (dias) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).....	77
Figura 22. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).....	77
Figura 23. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).....	78
Figura 24. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação (dias) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).....	79

Figura 25. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).....	80
Figura 26. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).....	80
Figura 27. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença entre a segunda e a primeira medida de cistatina C em pacientes que necessitaram de diálise e em pacientes manejados com tratamento conservador	86
Figura 28. Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da primeira medida de cistatina C em pacientes sem lesão renal aguda (LRA), com classificação RIFLEp <i>Risk</i> (R), <i>Injury</i> (I) e <i>Failure</i> (F)	87
Figura 29. Correlação entre o <i>clearance</i> de creatinina medido e o <i>clearance</i> de creatinina estimado em ml/min/1,73m ² no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.....	90
Figura 30. Correlação entre o <i>clearance</i> de creatinina medido e o <i>clearance</i> de creatinina estimado em ml/min/1,73m ² no segundo dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.....	91
Figura 31. Correlação entre o <i>clearance</i> de creatinina medido (ml/min/1,73m ²) e a cistatina C (mg/l) no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica	92
Figura 32. Correlação entre creatinina sérica (mg/dl) e idade em meses dos pacientes sem disfunção renal.....	93
Figura 33. Correlação entre cistatina C (mg/l) e idade em meses dos pacientes sem disfunção renal.....	93
Figura 34. Curva ROC para diagnosticar <i>clearance</i> de creatinina medido < 75ml/min/1,73m ²	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação RIFLE	20
Tabela 2 - Classificação RIFLEp	21
Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos no estudo epidemiológico.....	36
Tabela 4 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes incluídos no estudo epidemiológico.....	37
Tabela 5 - Características dos pacientes que foram a óbito.....	39
Tabela 6 - Dados dos pacientes submetidos a tratamento dialítico	47
Tabela 7 - Características dos pacientes com lesão renal aguda separados em grupos pela classificação RIFLEp.....	48
Tabela 8 - Valores de medianas e variações de albumina sérica em g/dl dos pacientes subnutridos.....	50
Tabela 9 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes com lesão renal aguda separados em grupos pela classificação RIFLEp	51
Tabela 10 - Características dos pacientes com lesão renal aguda que sobreviveram e que evoluíram a óbito	52
Tabela 11 - Características dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda.....	54
Tabela 12 - Características dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico com e sem lesão renal aguda	57
Tabela 13 - Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade.....	58
Tabela 14 - Valores das medianas e variações das diferenças absolutas em mg/dl da creatinina sérica	60
Tabela 15 - Fatores de risco para lesão renal aguda	63
Tabela 16 - Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	64

Tabela 17 - Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico	65
Tabela 18 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp <i>Risk</i>	66
Tabela 19 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp <i>Injury</i>	67
Tabela 20 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp <i>Failure</i>	68
Tabela 21 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva	71
Tabela 22 - Tabela de contingência – RIFLEp vs. necessidade de diálise	75
Tabela 23 - Riscos relativos para óbito	75
Tabela 24 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca quanto a tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva.	76
Tabela 25 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico quanto a tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva	78
Tabela 26 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes com e sem lesão renal aguda.....	81
Tabela 27 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes incluídos no estudo da cistatina C	82
Tabela 28 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes sem lesão renal aguda, com lesão renal aguda pré-renal, renal e pós-renal.....	83
Tabela 29 - Variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes com lesão renal aguda submetidos a diálise e tratamento conservador.....	85
Tabela 30 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes com lesão renal aguda divididos pela classificação RIFLEp	86
Tabela 31 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda.....	88

Tabela 32 - Comparações entre grupos com e sem lesão renal aguda no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.....	91
Tabela 33 - Resultados da curva ROC da cistatina C para diagnóstico de <i>clearance</i> de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$	95
Tabela 34 - Resultados da curva ROC da creatinina sérica para diagnóstico de <i>clearance</i> de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$	97
Tabela 35 - Valores de <i>cut-off</i> , sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C.....	100

ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura	Significado
AUC	<i>Area under the curve</i>
CEC	Circulação extacorpórea
Cr ⁵¹ -EDTA	<i>51-chromium-ethylene diamine tetra-acetic acid</i>
D+	Dia após
DP	Diálise peritoneal
HC-FMRP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
USP	Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
KIM-1	Molécula 1 de lesão renal
L-FABP	Proteína ligadora de ácidos graxos hepáticos
LI	Limite inferior
LRA	Lesão renal aguda
LS	Limite superior
n	Número
NAG	N-acetyl-glicosaminidase
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos
p	Percentil
PAS	Pressão arterial sistólica
PCA	Persistência do canal arterial
PELOD	<i>Paediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PIA	Pressão intra-abdominal
PO	Pós-operatório
PRISM	<i>Pediatric Risk of Mortality</i>
RACHS-1	<i>Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery</i>
ROC	<i>Receiver-operating characteristic</i>
RR	Risco relativo
RV+	Razão de verossimilhança positiva
TFG	Taxa de filtração glomerular
UE	Unidade de Emergência
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VSVD	Via de saída do ventrículo direito

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Hipóteses	26
1.2 Relevância do Estudo	26
2 OBJETIVOS	28
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1 Desenho do estudo.....	29
3.2 Amostragem	29
3.3 Critérios de inclusão	29
3.4 Critérios de exclusão	29
3.5 Aspectos éticos	30
3.6 Tratamento dos participantes.....	30
3.7 Coleta e processamento inicial das amostras.....	30
3.8 Análise das amostras	31
3.9 Exames laboratoriais de rotina	32
3.10 Coleta de dados clínicos	32
3.11 Análise estatística	34
4 RESULTADOS	35
4.1 Dados demográficos e epidemiológicos.....	35
4.2 Dados dos pacientes com LRA.....	42
4.3 Dados dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	52
4.4 Dados dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico	56
4.5 Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade.....	58
4.6 Evolução da creatinina sérica	59
4.7 Fatores de risco para lesão renal aguda	63
4.8 Desfechos	69
4.9 Cistatina C	81
4.10 Cistatina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	87
4.11 Correlação entre <i>clearance</i> de creatinina medido e <i>clearance</i> de creatinina estimado....	89
4.12 Correlações entre cistatina C, <i>clearance</i> de creatinina medido e idade	91

4.13 Curva ROC e valores de eficiência diagnóstica de cistatina C e creatinina sérica.....	94
--	----

5 DISCUSSÃO 101

5.1 Dados epidemiológicos	101
5.2 Dados dos pacientes com LRA.....	105
5.3 Dados dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	110
5.4 Dados dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico	113
5.5 Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade.....	114
5.6 Evolução da creatinina sérica	115
5.7 Fatores de risco para lesão renal aguda	117
5.8 Desfechos	119
5.9 Cistatina C	122
5.10 Cistatina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	125
5.11 Correlação entre <i>clearance</i> de creatinina medido e <i>clearance</i> de creatinina estimado..	126
5.12 Correlações entre cistatina C, <i>clearance</i> de creatinina medido e idade	127
5.13 Curva ROC e valores de eficiência diagnóstica de cistatina C e creatinina sérica.....	128
5.14 Limitações do estudo	129

6 CONCLUSÕES..... 130

7 REFERÊNCIAS 131

8 APÊNDICES 140

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é um problema clínico comum caracterizado por declínio agudo da função renal em regular a homeostase hidroeletrolítica com manifestações variando de mínima elevação da creatinina sérica até insuficiência renal anúrica. Além disso, evidências recentes sugerem que os rins também participam na regulação da resposta inflamatória e, quando lesados, promovem disfunção em órgãos distantes, particularmente nos pulmões, em decorrência de alteração dos leucócitos, aumento da produção de citocinas e distúrbios do metabolismo de óxido nítrico associados à lesão do epitélio tubular renal (PALADINO, 2009). Este termo foi introduzido em 2002 para enfatizar que pequenas alterações da função renal já provocam impacto no desfecho e que a insuficiência renal não é um fenômeno “tudo ou nada” (BELLOMO, 2004).

A LRA pode ser dividida em pré-renal, que está relacionada à diminuição do fluxo sanguíneo renal por diminuição do débito cardíaco ou do volume intravascular; doença renal intrínseca, que inclui doenças vasculares, tubulares, glomerulares; e pós-renal, decorrente de algum grau de obstrução do trato urinário. Na maioria dos casos, ocorre redução abrupta do débito urinário precipitada por isquemia renal prolongada e/ou uso de drogas nefrotóxicas. Ocasionalmente, a LRA pode se apresentar com débito urinário normal ou elevado, associado a aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, a chamada LRA não-oligúrica (CHAN, 2002).

Na faixa etária pediátrica, diferentes causas de LRA têm sido relatadas dependendo do país ou diferem até mesmo dentro do próprio país a depender da localização e dos recursos do centro onde o estudo foi realizado. Porém, em geral, os estudos recentes mostram que a LRA resulta, na maioria dos pacientes, de complicações que ocorreram durante o curso de outras

doenças sistêmicas sendo, em menor proporção, secundária à doença renal primária (ÖZÇAKAR, 2009; HUI-STICKLE, 2005; BAILEY, 2007).

Os pacientes gravemente doentes estão expostos a inúmeras condições que podem resultar em comprometimento renal. Dentre as principais, estão hipovolemia, resposta inflamatória sistêmica, uso de drogas nefrotóxicas, hipotensão arterial sistêmica, hipóxia, eventos trombóticos e aumento da pressão intra-abdominal (PIA). Hipovolemia, hipoxemia, hipotensão, trombocitopenia e coagulopatia são descritos como fatores de risco independentes de LRA (VILLANUEVA, 2004; BAILEY, 2007). Síndrome de compartimento intra-abdominal também é fator de risco de LRA e estava presente em 40% dos pacientes classificados como portadores de insuficiência renal aguda em trabalho de 2009 que envolveu pacientes pediátricos queimados gravemente doentes (PALMIERI, 2009).

Sepse, especialmente o choque séptico, é uma das principais causas de LRA. A prevalência de LRA em sepsis varia de 9 a 50% e, quando presente, se associa a desfecho bastante reservado, com aumento da taxa de mortalidade (PLÖTZ, 2005; LOZA, 2006; PALMIERI, 2009; FREIRE, 2010). Embora o mecanismo não esteja totalmente esclarecido, é provável que uma gama de citocinas, linfócitos T circulantes e células epiteliais e endoteliais tubulares renais nativas estejam envolvidos. É interessante notar que mesmo em pacientes com sepsis e fluxo renal hiperdinâmico pode ocorrer LRA (BASU, 2011). Cardiopatias e patologias onco-hematológicas também estão fortemente associadas à LRA em pacientes pediátricos críticos (VILLANUEVA, 2004; HUI-STICKLE, 2005; BAILEY, 2007; ÖZÇAKAR, 2009; FREIRE, 2010).

A LRA é uma complicação diagnosticada em até 58% das crianças submetidas à cirurgia cardíaca (PEDERSEN, 2008; FREIRE, 2010). Idade menor, complexidade da lesão cardíaca, tempo prolongado de circulação extracorpórea (CEC), cardiopatia cianótica e baixo débito cardíaco são fatores de risco para LRA (ALKAN, 2006; HASSINGER, 2012). A

associação entre LRA e pós-operatório de cirurgia cardíaca é descrita como fator de risco para mortalidade (WILLIAMS, 2002; ÖZÇAKAR, 2009).

Nos últimos anos, a disponibilidade em várias partes do mundo de opções agressivas de tratamento como, por exemplo, transplantes, tanto de medula óssea quanto de órgãos sólidos, levou a uma exposição crescente a medicações nefrotóxicas e a um aumento do número de crianças gravemente doentes recebendo suporte de terapia intensiva.

Em relação à incidência, há dados em pacientes críticos pediátricos, com variação entre 2,5% e 82%, dependendo da definição de LRA usada. Em estudos mais recentes, apesar da incidência variável, houve importante associação entre LRA e pior desfecho (aumento do tempo de internação e mortalidade) (ALKANDARI, 2011). Quanto à mortalidade associada, há variações entre 8% e 89%, dependendo da população estudada, etiologia e modalidade de tratamento empregada (BUNCHMAN, 2001; CHAN, 2002; VILLANUEVA, 2004; BAILEY, 2007; AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010).

São descritos como fatores de risco para mortalidade associada à LRA, além da patologia de base, idade inferior a 1 ano, presença de oligúria, hipoalbuminemia, necessidade de vasopressores e hipotensão (BUNCHMAN, 2001; WILLIAMS, 2002; HUI-STICKLE, 2005; LOZA, 2006; FREIRE, 2010).

Quanto à necessidade e o tipo de tratamento dialítico, um estudo de 2002 que avaliou dados em 20 anos de experiência com insuficiência renal aguda em crianças mostrou uma forte tendência nos anos mais recentes de uso das terapias lentas contínuas de substituição renal mais precocemente e mais comumente em relação ao uso de diálise peritoneal (DP), principalmente em pacientes críticos (WILLIAMS, 2002). Nos últimos estudos envolvendo pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) com LRA, a porcentagem relatada de pacientes que recebem tratamento dialítico varia entre 7,5% e 75%. Em geral, os pacientes que necessitam de diálise são mais graves e apresentam taxa de

mortalidade maior, no entanto, a necessidade de terapia de substituição renal não é considerada fator de risco independente de morte (VILLANUEVA, 2004; HUI-STICKLE, 2005; BAILEY, 2007; AKCAN-ARICAN, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010).

Até 2002, não havia consenso a respeito da definição de LRA, existindo, até então, mais de trinta definições diferentes publicadas, o que dificultava a comparação de estudos que abordam estratégias terapêuticas e preventivas relacionadas à LRA, limitava a generalização de dados relatados em estudos unicêntricos e a estratificação dos pacientes baseada na gravidade da LRA.

Diante de todo este contexto, o grupo “*Acute Dialysis Quality Initiative*”, composto por nefrologistas e intensivistas, realizou em 2002 a Segunda Conferência de Consenso Internacional da “*Acute Dialysis Quality Initiative*”, quando foi proposto um esquema de classificação de gravidade para LRA em adultos, denominado RIFLE, publicado em 2004. Baseada em alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) ou no débito urinário, a definição do consenso para LRA estabelece três graus de gravidade crescente, conforme esquema mostrado na Tabela 1: risco (R – “*risk*”) de disfunção renal, lesão (I – “*injury*”) renal, insuficiência (F – “*failure*”) renal e duas classificações relacionadas à evolução: perda (L – “*loss*”) da função renal por mais de quatro semanas com necessidade de terapia dialítica a partir do insulto inicial e doença renal terminal (E – “*end-stage kidney disease*”), definida por necessidade de diálise por mais de três meses (BELLOMO, 2004).

Tabela 1 – Classificação RIFLE.

	Taxa de filtração glomerular	Débito urinário
<i>Risk</i>	Creatinina sérica X 1,5 ou queda na taxa de filtração glomerular > 25%	< 0,5ml/kg/h por 6 horas
<i>Injury</i>	Creatinina sérica X 2,0 ou queda na taxa de filtração glomerular > 50%	< 0,5ml/kg/h por 12 horas
<i>Failure</i>	Creatinina sérica X 3,0 ou queda na taxa de filtração glomerular > 75% ou Creatinina sérica $\geq 4\text{mg/dl}$	< 0,3ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
<i>Loss</i>	Perda completa da função renal por mais de 4 semanas	
<i>End-stage Kidney Disease</i>	Doença renal terminal > 3 meses	

Desde sua publicação, o sistema de classificação RIFLE tem sido bem aceito na literatura, com mais de 80 citações. Inúmeros pesquisadores já mostraram sua validade e aplicabilidade como preditor de morbi-mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e no hospital em várias populações de pacientes adultos (ABOSAIF, 2005; HOSTE, 2006; UCHINO, 2006; KUITUNEN, 2006).

Em 2007, foi publicado o primeiro estudo utilizando uma versão modificada do RIFLE para pacientes pediátricos (RIFLEp). Foi um estudo prospectivo que envolveu 150 pacientes críticos durante um período de 12 meses. Os critérios do RIFLEp propostos são baseados na redução do *clearance* de creatinina estimado calculado a partir da fórmula de Schwartz (SCHWARTZ, 1976) ou na diminuição do débito urinário, conforme mostrado na Tabela 2. Nos pacientes que não tinham medida de creatinina sérica basal, foi considerado o valor do *clearance* de creatinina estimado de 100ml/min/1,73m² (AKCAN-ARIKAN, 2007).

Tabela 2 – Classificação RIFLEp.

	<i>Clearance de creatinina estimado</i>	Débito urinário
<i>Risk</i>	Redução do <i>clearance</i> de creatinina estimado em 25%	< 0,5ml/kg/h por 8 horas
<i>Injury</i>	Redução do <i>clearance</i> de creatinina estimado em 50%	< 0,5ml/kg/h por 16 horas
<i>Failure</i>	Redução do <i>clearance</i> de creatinina estimado em 75% ou <i>clearance</i> de creatinina estimado < 35ml/min/1,73m ²	< 0,3ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
<i>Loss</i>	Persistência da falência da função renal por > 4 semanas	
<i>End-stage Kidney Disease</i>	Persistência da falência da função renal por > 3 meses	

Os autores encontraram uma incidência de 82%, o que demonstra o quanto esta patologia é comum entre pacientes pediátricos gravemente doentes (AKCAN-ARIKAN, 2007). A LRA ocorreu precocemente durante a internação na maioria dos pacientes, mais frequentemente dentro da primeira semana, um padrão epidemiológico diferente do encontrado em pacientes adultos, mas semelhante ao encontrado em estudo prospectivo realizado em 2007 (BAILEY, 2007). Pacientes que não apresentaram melhora na função renal em 48 h da admissão tiveram mais risco de receber tratamento dialítico. O estudo mostrou também alta prevalência de LRA na admissão da UTIP, o que reforça a importância de estudar os fatores de risco de LRA com dados colhidos antes da admissão (AKCAN-ARIKAN, 2007). Estudo retrospectivo realizado na UTIP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), que definiu insuficiência renal aguda como creatinina sérica 2 desvios padrão acima da média

para idade e sexo (SCHWARTZ, 1976), mostrou mortalidade de 80% e também alta prevalência de diagnóstico de insuficiência renal aguda na admissão da UTIP (dados não publicados). No estudo de Akcan-Arikan (2007), a presença de RIFLEp I ou F (definidos apenas pelo critério do *clearance* de creatinina estimado) na admissão estava associada a aumento do risco de mortalidade. Em relação às diferenças entre os critérios do *clearance* de creatinina estimado e do débito urinário, o estudo demonstrou que o critério do *clearance* de creatinina estimado tinha associação mais forte com a evolução e o desfecho.

Nos últimos anos, alguns estudos foram publicados validando o escore RIFLEp na população pediátrica, mostrando variação na incidência de LRA durante a internação em UTIP de 10 a 60%. Todos os estudos confirmaram o achado de que a maioria dos pacientes apresenta a LRA precocemente durante a internação. De forma semelhante ao encontrado em estudos que aplicaram o critério RIFLE em pacientes adultos, houve associação entre LRA, maior tempo de internação e aumento da mortalidade (PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; RICCI, 2013; POLO, 2013). Sistemas de estratificação como o RIFLEp facilitam o progresso no entendimento da epidemiologia da LRA em pacientes críticos e otimizam a avaliação e o tratamento desta patologia em crianças. A creatinina sérica e o débito urinário são marcadores tardios de LRA (BARDANA, 1968). Além disso, a creatinina sérica, no cenário da UTI, está sujeita a flutuações relacionadas ao status de volume dilucional do paciente, aos efeitos catabólicos da doença grave e ao aumento da excreção tubular com diminuição da função renal (DE GEUS, 2012). O uso do sistema de classificação é essencial para avaliar a utilidade potencial dos novos biomarcadores e direcionar terapias para prevenir ou combater a LRA antes do aumento da creatinina sérica.

A TFG total é o produto da TFG de cada néfron multiplicada pelo número de néfrons funcionantes em ambos os rins. A TFG total é o marcador mais confiável da massa renal

funcionante. O *clearance* renal de inulina (polissacarídeo derivado da frutose) permanece como o padrão ouro para avaliação da TFG em adultos e crianças. Porém, existe um alto grau de dificuldade técnica para a realização deste método. Por causa do custo e tempo necessários ao usar inulina ou outros marcadores exógenos para determinar a TFG, a estimativa da TFG a partir do *clearance* de creatinina tem sido usada frequentemente na população pediátrica (SCHWARTZ, 2009).

Para estimar a TFG sem coleta de urina, Schwartz *et al* consideraram a estatura como medida de massa muscular, e sendo dividida pela creatinina sérica, consideraram-na marcador da TFG em crianças. A fórmula TFG estimada = $K \times \text{Estatura em cm} / \text{creatinina sérica}$, onde K é uma constante empírica determinada que varia de acordo com a idade, popularizou-se como fórmula de Schwartz (SCHWARTZ, 1976).

Dentre os biomarcadores pesquisados atualmente associados à LRA destacam-se a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), a cistatina C, as interleucinas 18, 6 e 8, a N-acetyl-glicosaminidase (NAG), a molécula 1 de lesão renal (KIM-1) e a proteína ligadora de ácidos graxos hepáticos (L-FABP). Na última década, várias pesquisas sobre o uso de novos biomarcadores séricos e urinários foram publicadas, a maioria concluindo que esses biomarcadores nos levarão a uma nova era de diagnóstico mais precoce, melhor desfecho tanto em relação à mortalidade quanto à necessidade de terapia de substituição renal e melhor sobrevida. No entanto, ainda existe certa distância entre os achados científicos e a aplicação clínica. Entre os principais obstáculos, estão o alto custo e a disponibilidade dos biomarcadores (NGUYEN, 2008; VANMASSENHOVE, 2013).

Uma das proteínas de baixo peso molecular mais promissoras para desempenhar esta função é a cistatina C. Esta proteína foi encontrada pela primeira vez na urina de pacientes com proteinúria tubular em 1961. Em 1982, estabeleceu-se que esta proteína se tratava de uma cadeia polipeptídica com 120 aminoácidos e peso molecular de 13260 kDa. Em 1984,

determinou-se sua função como inibidora da cisteinase, sendo então nomeada cistatina humana. Logo depois, foi proposto o nome cistatina C. Em 1990, foi determinada a sequência de nucleotídeos do gene que codifica a cistatina C no cromossomo 20 (ANDERSEN, 2009).

A cistatina C está presente em fluidos corporais e em todas as células humanas nucleadas. Ela é um potente inibidor das proteinases de cisteína, as quais são envolvidas na apresentação de antígenos, catabolismo de proteínas, remodelamento de tecidos e na patogênese da aterosclerose (ANDERSEN, 2009).

Devido ao seu baixo peso molecular e à carga positiva em pH fisiológico, a cistatina C é praticamente toda filtrada livremente nos glomérulos. Nos túbulos renais, a cistatina C é reabsorvida e completamente catabolizada sem qualquer secreção tubular. Por causa de suas características quanto à filtração e à metabolização renal combinadas ao fato de ser produzida a uma taxa constante, o nível de cistatina C no plasma é determinado principalmente pela TFG. Na teoria, estas são as características ideais de um marcador de função renal (ANDERSEN, 2009). O papel da cistatina C como marcador de função renal foi investigado pela primeira vez em 1985, num estudo que correlacionou a cistatina C sérica com a TFG medida pelo *clearance* de Cr^{51} -EDTA (*51-chromium-ethylene diamine tetra-acetic acid*) em adultos (SIMONSEN, 1985). Desde então, o uso da cistatina C para detecção precoce de comprometimento da TFG já foi avaliado em vários estudos envolvendo diferentes populações. Há poucos estudos envolvendo pacientes pediátricos gravemente doentes (HERRERO-MORÍN, 2007; ASILIOGLU, 2012; ATAEL, 2013).

Além das alterações da taxa de filtração glomerular, (ANDERSEN, 2009), poucas situações se associam a alterações das concentrações séricas de cistatina C, como a disfunção tireoidiana (JAYAGOPAL, 2003; YE, 2013). Em pacientes asmáticos, independente do uso de corticoterapia, os níveis de cistatina C parecem ser mais altos (CIMERMAN, 2000; SHIGEMURA, 2012). Parece que o uso de corticóide também pode influenciar os níveis de

cistatina C, mas, existem resultados conflitantes na literatura (RISCH, 2001; BÖKENKAMP, 2002). Em indivíduos adultos, obesidade, idade maior, tabagismo, aumento da proteína C-reativa e sexo masculino foram descritos como fatores que podem estar associados ao aumento dos níveis de cistatina C (KNIGHT, 2004). Em crianças, não houve associação entre aumento da proteína C-reativa e cistatina C (RANDERS, 2001). Em relação à influência da idade, parece haver um declínio progressivo dos níveis cistatina C durante os primeiros dois anos de vida, quando ocorre uma estabilização até a vida adulta (HARMOINEM, 2000). Em neonatos, não há influência dos níveis de cistatina C maternos (KANDASAMY, 2013). Os níveis séricos de cistatina C também parecem ser influenciados por presença de cetonúria em pacientes diabéticos (HOLMQUIST, 2003).

A cistatina C sérica já foi proposta como sendo superior à creatinina sérica em três metanálises (DHARNIDHARKA, 2002; ROOS, 2007; ZHANG, 2011). Artigo de revisão, publicado em 2009, avaliou estudos realizados em crianças que compararam a cistatina C para medida da TFG com outros métodos já estabelecidos. Em comparação com a creatinina sérica, a cistatina C sérica foi superior em 5 de 13 estudos, sem diferença significativa em 4 estudos e não foi estatisticamente comparada em 4 estudos. A comparação entre a cistatina C sérica e a fórmula de Schwartz mostrou superioridade da cistatina C em 2 de 7 estudos, nenhuma diferença em 2 estudos, nenhuma comparação realizada em 2 estudos e superioridade da fórmula de Schwartz em 1 estudo (ANDERSEN, 2009). Em crianças gravemente doentes, há poucos estudos publicados que avaliam a utilidade da cistatina C como marcador de comprometimento renal e confirmam a superioridade em relação à creatinina sérica para detectar LRA (HERRERO-MORÍN, 2007; ASILIOGLU, 2012; ATAEI, 2013).

1.1 Hipóteses

Nossas hipóteses são:

O critério RIFLEp é útil na caracterização do padrão e na identificação precoce da LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes.

A maioria dos pacientes com comprometimento renal já apresenta algum grau de LRA na admissão da UTIP.

A presença de LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes está associada a maior tempo de internação e maior taxa de mortalidade.

A cistatina C sérica é um marcador mais precoce e fidedigno de comprometimento da TFG do que a creatinina sérica.

1.2 Relevância do Estudo

Apesar de tratar-se de um assunto muito estudado em adultos, há muito menos estudos epidemiológicos sobre LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes. Durante muito tempo, houve discussão a respeito da necessidade de uma definição consensual de LRA. O entendimento e o estudo de qualquer doença são prejudicados sem uma definição de consenso validada e aceita na comunidade científica. Os estudos publicados antes de 2007 sobre LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes envolvem, principalmente, pacientes em uso de tratamento dialítico, ou seja, aqueles com comprometimento renal grave. No entanto, sabe-se, através de pesquisas tanto em adultos quanto crianças, que um leve aumento da creatinina sérica já representa fator de risco para mortalidade e maior tempo de internação hospitalar. A classificação RIFLEp, publicada em 2007, padroniza a estratificação dos pacientes com LRA e facilita a identificação precoce de pacientes com comprometimento renal leve e risco de

evolução para insuficiência na faixa etária pediátrica. Estudos epidemiológicos de LRA utilizando a classificação RIFLEp são escassos no Brasil (FREIRE, 2010; BRESOLIN, 2013; DOS SANTOS, 2013).

A avaliação da praticabilidade do critério RIFLEp contribui para sua validação na comunidade científica. A aplicação desta classificação padronizada otimizará a avaliação de estratégias preventivas e terapêuticas para LRA em estudos futuros.

A creatinina sérica ainda é o marcador mais usado para estimar a TFG. Porém, as concentrações de creatinina sérica são insensíveis a mudanças leves e moderadas na TFG. Para a estimativa mais acurada da TFG, tem sido proposta a medida de cistatina C, uma proteína endógena de baixo peso molecular, livremente filtrada pelos glomérulos e catabolizada pelos túbulos, que sofre pouca influência de fatores extrarrenais. Em pacientes pediátricos gravemente doentes, a detecção precoce de comprometimento da função renal através de um marcador acurado e facilmente mensurável seria de grande importância, permitindo ajuste de drogas e prevenção de danos renais mais graves.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

1. descrever e analisar o perfil epidemiológico dos pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA;
2. classificar a gravidade da LRA segundo o critério RIFLEp e avaliar sua praticabilidade;
3. avaliar a incidência de LRA nos pacientes internados na UTIP e o impacto desta patologia na evolução;
4. avaliar a utilidade da cistatina C sérica em detectar comprometimento da TFG e sua associação com a creatinina sérica.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, do tipo coorte. A medida de cistatina C no sangue foi realizada nos primeiros 2 dias de internação na UTIP naqueles pacientes em uso de sonda vesical de demora.

3.2 Amostragem

Foram elegíveis para o estudo os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) da Universidade de São Paulo (USP) e da Unidade de Emergência (UE), consecutivamente, durante o período de estudo.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes gravemente doentes internados na UTIP por um período superior a 24 h, cujos pais ou responsáveis autorizaram mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os pacientes com tempo de internação inferior a 24 h, diagnóstico prévio de doença renal crônica, doença renal terminal (necessidade de tratamento dialítico por mais de 3 meses) ou admitidos no pós-operatório (PO) de transplante renal. Em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, não realizamos a medida da

cistatina C. A medida de cistatina C foi realizada antes do início da diálise em pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal, sendo a coleta interrompida após o início da mesma.

3.5 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP e aprovado em 11/04/2011 (processo HCRP nº 2447/2011 – ver apêndice). Foi obtida autorização dos pais ou responsáveis pelos pacientes pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme modelo em anexo, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde de número 196/96. Os pacientes participantes do estudo tiveram sua identidade preservada. Não foram previstas indenizações de qualquer espécie para os participantes do estudo. Os autores não consideraram necessário definir critérios para interrupção do estudo por tratar-se de estudo observacional.

3.6 Tratamento dos participantes

Todos os pacientes incluídos no estudo receberam tratamento de acordo com protocolos pré-definidos na UTIP, não havendo diferenças de tratamento para pacientes participantes ou não do estudo.

3.7 Coleta e processamento inicial das amostras

As amostras de sangue foram obtidas na admissão e diariamente, pela manhã, em duas coletas nos primeiros dias consecutivos após a admissão dos pacientes com sonda vesical de demora para a medida da cistatina C. As amostras de soro foram obtidas através da coleta de 2

ml de sangue venoso ou arterial simultânea à coleta de outros exames solicitados pela equipe médica da UTIP ou utilizando-se de cateteres já usados pelo paciente. O sangue foi colhido em tubo adequado para separação do soro (tubo contendo gel separador), centrifugado e armazenado a - 20°C até sua análise.

As amostras de urina foram coletadas logo antes das amostras séricas a partir da passagem da sonda vesical de demora até as primeiras 48 h de internação. Cada amostra de urina foi coletada em frasco coletor de urina de 24 h com registro de tempo de coleta em horas e minutos, mantida refrigerada e enviada para a medida de creatinina urinária no laboratório de nefrologia do HC-FMRP-USP segundo procedimento padronizado.

3.8 Análise das amostras

As análises da cistatina C foram realizadas pela pesquisadora, no laboratório de imunologia clínica do HC-FMRP-USP. Considera-se que o custo de cada medida de cistatina C é cerca de 13 vezes maior do que o custo de cada medida de creatinina sérica. A determinação quantitativa da cistatina C no soro foi realizada por imunonefelometria de partículas reforçadas com o kit N Látex Cistatin C líquida do laboratório Siemens (Dade-Behring Marburg GmbH, Alemanha) no sistema BN II 2,5 (BN é uma marca da Dade Behring Marburg GmbH nos Estados Unidos da América). O intervalo de referência descrito na bula do teste é de 0,53 - 0,95mg/l e foi determinado numa população de 413 indivíduos saudáveis entre 1 e 78 anos. O princípio metodológico consiste em partículas de poliestireno, carregadas com anticorpos específicos contra a cistatina C humana, que ao serem misturadas com amostras contendo cistatina C formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é efetuada por comparação com padrão de concentração conhecida.

3.9 Exames laboratoriais de rotina

Os exames laboratoriais de rotina, incluindo a creatinina sérica, foram realizados pelos laboratórios de urgência do HC-FMRP-USP, unidade Campus e UE, segundo procedimentos padronizados.

3.10 Coleta de dados clínicos

Foram coletados diariamente dados clínicos e laboratoriais dos prontuários médicos dos pacientes incluídos no estudo prospectivo no período de internação na UTIP: idade, sexo, peso, altura, diagnósticos, escore de gravidade PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) (POLLACK, 1988) entre 8 e 24 h da admissão, antecedente de prematuridade em crianças menores de 1 ano, data do diagnóstico de LRA, classificação da LRA (pré-renal, renal ou pós-renal), terapêuticas instituídas para LRA (tratamento conservador, diálise peritoneal, hemodiafiltração venovenosa contínua, hemodiafiltração arteriovenosa contínua, hemodiálise intermitente), duração do tratamento dialítico, débito urinário em 24 h, creatinina sérica, necessidade e duração do uso de ventilação mecânica invasiva, necessidade e duração de uso de ventilação não-invasiva, necessidade de terapia vasopressora, escore inotrópico, calculado de acordo com a fórmula: doses de dopamina + dobutamina + milrinona x 10 + epinefrina x 100 + norepinefrina x 100 (CARMONA, 2008), presença de sepse, sepse grave ou choque séptico, escore de disfunção de múltiplos órgãos PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) (LETEURTRE, 2003), medida da pressão intra-abdominal (PIA) nos pacientes com sonda vesical de demora (CARLOTTI, 2009), tempo de CEC, tempo de internação em UTI, mortalidade em UTI. A média das medidas de pressão arterial sistólica (PAS) de cada paciente foi registrada diariamente até a alta da UTIP, sendo classificada como hipotensão se

PAS < percentil (p) 5 para a idade. Cada paciente foi classificado pelo critério RIFLEp de acordo com o *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz e com o débito urinário diariamente (AKCAN-ARIKAN, 2007), sendo considerada para cada paciente a pior classificação obtida por qualquer um dos critérios durante a internação na UTIP. Cada paciente foi colocado na curva de peso para idade do *Centers for Disease Control and Prevention* (2000) ou curva de peso para idade para prematuros (FENTON, 2003) e classificado segundo seu estado nutricional como acima ou abaixo do p3. Foi registrada a albumina sérica nos pacientes classificados como subnutridos. Em caso de sepse, sepse grave e choque séptico, foram usadas as definições em crianças segundo os critérios da Conferência do Consenso Internacional em Sepse Pediátrica de 2002 (GOLDSTEIN, 2005). Os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foram categorizados pelo RACHS-1 (*Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*) (JENKINS, 2002).

Para a determinação do *clearance* de creatinina estimado basal, foi usado o valor de creatinina sérica mais baixo do paciente registrado no prontuário médico nos 3 meses que antecederiam a admissão. Nos pacientes que não tinham medida de creatinina sérica disponível, foi considerado *clearance* de creatinina estimado basal de 100ml/min/1,73m².

Foi considerado episódio de LRA como pré-renal aquele secundário à diminuição do volume intravascular e/ou do débito cardíaco que responde à restauração da hemodinâmica e com retorno à creatinina sérica basal em 24 a 48 h após a otimização da perfusão renal.

O *clearance* de creatinina (em ml de plasma depurado por minuto) foi calculado pela seguinte fórmula:

creatinina urinária (mg/dl) x volume de urina em ml / creatinina sérica em mg/dl x número de minutos em que a urina foi colhida.

Depuração corrigida: Depuração não corrigida x 1,73 / SC = ml/min/1,73m².

3.11 Análise estatística

Os dados com distribuição normal foram expressos em média e desvio padrão ($\pm$ desvio padrão) e os dados com distribuição não normal, em mediana (variação). As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências relativas em porcentagem e números absolutos. As comparações entre os grupos foram feitas utilizando-se o teste U de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas, e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Comparações entre mais de 2 grupos foram feitas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. Testes de correlação entre duas variáveis contínuas foram feitos pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os riscos relativos foram obtidos após o ajuste de um modelo log-binomial ou log-multinomial sob o enfoque Bayesiano. Para avaliação dos desfechos, foram calculadas as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier e para se comparar os grupos foi ajustado o modelo de riscos proporcionais de Cox. O valor diagnóstico da creatinina sérica e da cistatina C para identificar *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$ foi avaliado pela análise de curvas ROC (*receiver-operating characteristic*). Foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C. Foram utilizados os programas estatísticos SAS 9.2, R 2.15.1 (*SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2008) e Graphpad Prism® 6.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA). Foram considerados significantes os resultados quando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e epidemiológicos

No período do estudo epidemiológico, entre agosto de 2011 e janeiro de 2012, foram internados 219 pacientes nas UTIPs das Unidades Campus e UE, sendo 113 pacientes no Campus e 106 pacientes na UE. Dos pacientes internados no Campus, 4 foram transferidos da UE e foram contados apenas como internações da UE. Dentre esses 4 pacientes, 1 paciente foi novamente transferido à UE após alguns dias no Campus, mas, essa internação foi considerada única apesar de 2 transferências. Dentre os pacientes internados, 20 foram excluídos do estudo no Campus e 20 foram excluídos na UE, pelos seguintes motivos: não consentimento dos pais ou responsáveis (n=5), diagnóstico de doença renal crônica (n=2), internação por menos de 24 h (n=29), ausência de medida de estatura (n=3) e ausência de medida de creatinina sérica (n=1). No total, 174 internações foram analisadas. Dentre as internações, 14 pacientes foram internados por 2 vezes em períodos diferentes durante o estudo. No total, houve 79 episódios de LRA, o que resultou numa incidência de 45,4% (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama dos casos incluídos no estudo epidemiológico.

Os dados demográficos, laboratoriais e clínicos estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos no estudo epidemiológico.

Variáveis	Todos (n=174)	Lesão renal aguda (n=79)	Sem lesão renal aguda (n=95)	Valor de p
Sexo masculino	92 (52,87)	33 (41,77)	59 (62,11)	< 0,001
Idade, meses	29,04 (0,03-241)	7,16 (0,03-162,66)	72,50 (2,4-241)	< 0,001
Peso, kg	12,25 (1,81-85)	6,14 (1,81-50)	23 (4,5-85)	< 0,001
Estatura, cm	89 (42-176)	60 (42-160)	118 (54-176)	< 0,001
Peso/idade < p3	53 (30,45)	36 (45,56)	17 (17,89)	< 0,001
PRISM na admissão	5 (0-35)	8 (0-35)	4 (0-32)	< 0,001
<i>Clearance</i> de creatinina estimado basal, ml/min/1,73m ²	100 (29-522)	100 (29-522)	100 (55,8-269)	0,56
<i>Clearance</i> de creatinina estimado na alta (sobreviventes), ml/min/1,73m ²	133,3 (10,7-448)	88,15 (10,7-225)	146,6 (62,7-448)	< 0,001
Menor <i>clearance</i> de creatinina estimado, ml/min/1,73m ²	98,6 (5,6-270)	47,2 (5,6-223)	121 (56,7-270)	< 0,001
Pós-operatório de cirurgia cardíaca	32 (18,39)	18 (22,78)	14 (14,73)	0,23
Antecedente de prematuridade em < 1 ano	8 (4,59)	8 (10,12)	0 (0)	< 0,001
Sepse, sepse grave ou choque séptico	67 (38,5)	38 (48,1)	29 (30,52)	0,01
Uso de ventilação mecânica invasiva	101 (58,04)	55 (69,62)	46 (48,42)	< 0,001
Uso de ventilação não-invasiva	51 (29,31)	38 (48,1)	13 (13,68)	< 0,001
Uso de aminas vasoativas	80 (45,97)	51 (64,55)	29 (30,52)	< 0,001
Hipotensão arterial	19 (10,91)	16 (20,25)	3 (3,15)	< 0,001
Maior escore inotrópico	51 (3,7-282)	146 (4-282)	25 (3,7-172)	< 0,001
Maior pressão intra-abdominal, mmHg	5 (0-19)	6 (0-16)	4 (1-19)	0,02
Maior PELOD	11 (0-42)	12 (0-42)	1 (0-41)	< 0,001
Pico de creatinina sérica, mg/dl	0,55 (0,2-4,4)	0,7 (0,2-4,4)	0,5 (0,2-1)	< 0,001
Tempo de ventilação mecânica invasiva, dias	4 (1-65)	7 (1-65)	2 (1-14)	< 0,001
Tempo de ventilação não-invasiva, dias	4 (1-62)	5,50 (1-62)	1 (1-11)	< 0,001
Tempo de internação na UTI, dias	4 (1-98)	8 (1-98)	3 (1-33)	< 0,001
Óbitos	15 (8,62)	13 (16,45)	2 (2,10)	< 0,001

Valores expressos como n (%) ou mediana (variação). Legenda: PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PELOD - *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

A comparação dos grupos com LRA e sem LRA (Tabela 3) mostrou diferenças significativas em vários aspectos. No grupo com LRA, houve predominância do sexo feminino e de pacientes subnutridos. Além disso, este grupo era formado por pacientes mais

jovens, com menor peso e menor estatura, maior escore PRISM e maior pico de escore PELOD. Os pacientes do grupo com LRA apresentaram mais episódios de sepse, sepse grave ou choque séptico, usaram ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva e drogas vasoativas mais frequentemente e em doses mais elevadas, tiveram mais episódios de hipotensão arterial, permaneceram mais tempo em ventilação mecânica, maior tempo internados e apresentaram taxa de mortalidade maior. O *clearance* de creatinina estimado na alta da UTIP dos pacientes sobreviventes e o menor valor do *clearance* de creatinina estimado registrado na internação foram significativamente mais baixos no grupo de pacientes com LRA. A PIA foi medida pelo menos uma vez em 53 pacientes e foi significativamente maior no grupo com LRA (n=26) do que no grupo sem LRA (n=27).

A Tabela 4 mostra as categorias de diagnósticos de admissão na UTIP dos pacientes do estudo epidemiológico.

Tabela 4 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes incluídos no estudo epidemiológico.

Categorias diagnósticas	Todos (n=174)	Lesão renal aguda (n=79)	Sem lesão renal aguda (n=95)	Valor de p
Cardíaco	41 (23,56)	27 (34,17)	14 (14,73)	< 0,001
Respiratório	37 (21,26)	21 (26,58)	16 (16,84)	0,13
Trauma	22 (12,64)	2 (2,53)	20 (21,05)	< 0,001
Pós-operatório de neurocirurgia	19 (10,91)	3 (3,79)	16 (16,84)	< 0,001
Pós-operatório de cirurgia geral	13 (7,47)	6 (7,59)	7 (7,36)	1,00
Oncológico	9 (5,17)	7 (8,86)	2 (2,10)	0,08
Neurológico	8 (4,59)	3 (3,79)	5 (5,26)	0,72
Imunológico	4 (2,29)	3 (3,79)	1 (1,05)	0,33
Gastrointestinal	4 (2,29)	1 (1,26)	3 (3,15)	0,62
Metabólico	3 (1,72)	0 (0)	3 (3,15)	0,25
Queimadura	3 (1,72)	0 (0)	3 (3,15)	0,25
Renal	3 (1,72)	2 (2,53)	1 (1,05)	0,59
Toxicológico	2 (1,14)	0 (0)	2 (2,10)	0,50
Outros	6 (3,44)	4 (5,06)	2 (2,10)	0,41

Valores expressos como n (%).

Na coorte total, predominaram pacientes internados na UTIP por problemas cardíacos ou respiratórios. Quando comparados os grupos com LRA e sem LRA (Tabela 4), observou-se que no grupo com LRA houve mais pacientes com cardiopatia do que no grupo sem LRA. Por outro lado, no grupo sem LRA, houve mais pacientes internados por trauma e em PO de neurocirurgia do que no grupo com LRA.

A Tabela 5 mostra as características dos pacientes que evoluíram a óbito.

Tabela 5 - Características dos pacientes que foram a óbito.

Paciente	Idade (meses)	PRIS M	Sepse, sepse grave ou choque séptico	Diagnósticos	RIFLEp	Tempo de internação (dias)	Díálise	Causa do óbito	Necropsia
2	0,23	20		Hipoplasia do arco aórtico	3	4		Choque cardiogênico	Cardiomegalia e coração mal formado; rins sem alterações macroscópicas
39	5,00	1	Choque séptico	Pneumonia/ Laringite/ PCA 6mm	3	4		Choque séptico	
55	1,06	15		<i>Truncus arteriosus</i> tipo I	3	23	DP	Choque hipovolêmico	Trompa uterina esquerda dentro do cateter de Tenckhoff; rins com palidez cortical e congestão medular
62	19,36	11	Sepse	Pneumonia Necrotizante		3		Pneumotórax hipertensivo bilateral	
108	32,56	32		Traumatismo cranioencefálico grave		1		Hipertensão intracraniana	
110	2,3	19		Hemorragia intracraniana 2 ^a ao uso de anticoagulante oral	2	8		Hipertensão intracraniana	Hemorragia parenquimatosa frontal, hematoma extradural, edema cerebral, herniação subfalcina; rins sem alterações macroscópicas
112	11,16	24		Traumatismo cranioencefálico grave	1	3		Hipertensão intracraniana	
141	4,7	9	Choque séptico	Leucemia linfoide aguda	2	8		Choque séptico	
145	62,8	35	Choque séptico	Dermatopolimiosite	3	8		Hipertensão intracraniana	
151	2,93	12	Sepse	Síndrome Genética/ Pneumonia/ PO tardio de ampliação da VSVD/ Atresia de esôfago e estenose de traqueia	1	98		Obstrução de vias aéreas	
158	6,83	7	Choque séptico	Leucemia linfoide aguda	2	4	DP	Choque séptico	
160	75,2	4	Choque séptico	Leucemia linfoide aguda/ Pós Transplante de medula óssea D+98	2	22		Choque séptico	

Paciente	Idade (meses)	PRIS M	Sepse, sepse grave ou choque séptico	Diagnósticos	RIFLEp	Tempo de internação (dias)	Diálise	Causa do óbito	Necropsia
165	1,33	11		Comunicação interventricular/PCA/ Transposição de grandes vasos	2	9		Choque cardiogênico (óbito na sala cirúrgica)	Cirurgia de Jatene, edema cerebral moderado, atelectasia do pulmão direito; rins com necrose tubular aguda na microscopia
166	18,1	14	Choque séptico	Imunodeficiência combinada grave	2	7		Choque séptico	Pulmões hemorrágicos com microabscessos, derrame pleural bilateral; rins com infiltrado inflamatório misto compatível com pielonefrite aguda
167	0,3	10		Estenose aórtica	3	3		Choque cardiogênico	

Dentre os 15 pacientes que morreram, apenas 2 não apresentaram LRA ($p<0,001$). A idade dos pacientes que evoluíram a óbito era significativamente menor em comparação à dos sobreviventes (mediana 5 meses; variação 0,23-75,2 meses vs. mediana 35,7 meses; variação 0,03-241 meses, respectivamente) ($p<0,001$).

Quanto ao escore PRISM, a mediana do grupo de óbitos foi de 12 (variação de 1 a 35) e a mediana do grupo de sobreviventes foi de 5 (variação de 1 a 27) ($p<0,001$). Quanto ao maior escore PELOD, a mediana do grupo de óbitos foi de 31 (variação de 10 a 42) enquanto a mediana do grupo de sobreviventes foi de 11 (variação de 0 a 41) ($p<0,001$).

Necessitaram de ventilação mecânica invasiva 14 (93,3%) pacientes que foram a óbito vs. 87 (54,7%) sobreviventes ($p=0,004$).

Oito (53,3%) pacientes do grupo dos óbitos apresentaram sepse, sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação, sendo o choque séptico a causa de morte de 4 pacientes. No grupo de sobreviventes, 59 (37,1%) pacientes apresentaram sepse, sepse grave ou choque séptico ($p=0,26$).

A mediana do tempo de internação em dias foi de 7 (variação de 1 a 98) no grupo dos óbitos e de 4 (variação de 1 a 93) no grupo dos sobreviventes ($p=0,17$).

As causas mais comuns de óbito foram choque séptico e hipertensão intracraniana.

Realizou-se necropsia em 5 pacientes, todos com diagnóstico de LRA. Não foram observadas alterações renais macroscópicas em 2 pacientes. Em 1 paciente, foi observado o padrão de "rins de choque", com palidez cortical e congestão medular. Em 1 paciente, na avaliação microscópica havia padrão de necrose tubular aguda e em 1 paciente havia infiltrado inflamatório misto compatível com pielonefrite aguda.

4.2 Dados dos pacientes com LRA

Em relação aos 79 casos de LRA, 20 (25,3%) foram classificados como portadores de LRA pré-renal, 57 (72,1%) como renal e 2 (2,5%) como pós-renal. A maioria dos pacientes (n=49; 62%) recebeu o diagnóstico de LRA segundo o critério RIFLEp no primeiro dia de internação na UTIP, 11 (13,9%) receberam o diagnóstico antes da internação na UTIP e 78 (98,7%) foram diagnosticados antes ou durante os primeiros 6 dias de internação na UTIP (Figura 2).

Figura 2 - Histograma do número de casos diagnosticados de lesão renal aguda (LRA) em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Em relação à pior classificação RIFLEp por qualquer um dos critérios (*clearance* de creatinina estimado ou débito urinário) durante a internação na UTIP, 27 (34,1%) episódios foram classificados como R, 23 (29,1%) como I e 29 (36,7%) como F. A pior classificação RIFLEp foi alcançada no primeiro dia de internação na UTIP em 59,4% dos episódios. A Figura 3 mostra o número de pacientes com LRA que receberam sua pior classificação RIFLEp em cada dia de internação na UTIP.

Figura 3 - Histograma do número de pacientes com a pior classificação RIFLEp em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Entre os pacientes com LRA, quase metade (49,3%) apresentou a menor média de PAS nos primeiros 2 dias de internação na UTIP (Figura 4).

Figura 4 - Histograma do número de pacientes com lesão renal aguda (LRA) com registro da menor pressão arterial sistólica (PAS) em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

A maioria (n=58; 73,4%) dos pacientes com LRA apresentou o pior escore PELOD nos primeiros 2 dias de internação na UTIP (Figura 5).

Figura 5 - Histograma do número de pacientes com lesão renal aguda (LRA) e o pior escore PELOD em cada dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Em relação ao tratamento dos pacientes com LRA, 70 (88,6%) casos foram manejados com tratamento conservador, 8 (10,1%) foram submetidos a DP e 1 (1,2%) caso foi submetido a DP e hemodiálise (HD). No total, 9 (11,3%) casos receberam terapia de substituição renal, sendo 8 pacientes deste grupo classificados como categoria F e 1 paciente como categoria I segundo o critério RIFLEp ($p=0,02$). A Figura 6 mostra o diagrama dos casos de LRA, com a classificação RIFLEp e os desfechos.

Figura 6 - Diagrama da coorte, incluindo a classificação RIFLEp e desfechos.
Legenda: ** $p > 0,05$; * $p = 0,02$.

Conforme se observa na Figura 6, não houve diferença significativa na distribuição dos óbitos entre as diferentes classificações RIFLEp, sendo 2 óbitos entre os pacientes com classificação R, 6 óbitos entre os pacientes com classificação I e 5 óbitos entre os pacientes com classificação F.

A Tabela 6 mostra os dados dos pacientes submetidos à diálise. Neste grupo, 6 (66,7%) pacientes tinham cardiopatia, sendo que 4 tinham cardiopatia congênita e foram submetidos à cirurgia cardíaca e 2 tinham cardiopatia adquirida (miocardite viral). A principal indicação de diálise foi a sobrecarga cardiovascular, seguida de hiperpotassemia. Em todos os pacientes foi realizada a DP, sendo que um deles foi submetido a 2 tipos de modalidade (DP e HD) devido a mau funcionamento do cateter de Tenckhoff.

Tabela 6 - Dados dos pacientes submetidos a tratamento dialítico.

Paciente	Idade (meses)	Diagnóstico	Modalidade de tratamento	Indicações	Tempo de diálise (dias)	Desfecho
1	0,33	PO de cirurgia cardíaca	DP	Sobrecarga cardiovascular	1	Alta
15	4,7	Miocardite viral	DP	Sobrecarga cardiovascular, hiperpotassemia e uremia	15	Alta
45	10,4	PO de cirurgia cardíaca	DP	Sobrecarga cardiovascular	1	Alta
50	1,06	PO de cirurgia cardíaca	DP	Sobrecarga cardiovascular	2	Alta
55	1,06	PO de cirurgia cardíaca	DP	Sobrecarga cardiovascular e hiperpotassemia	20	Óbito
73	12,9	Síndrome do Choque Tóxico	DP	Sobrecarga cardiovascular e acidose metabólica	12	Alta
81	4,0	Miocardite viral	DP	Sobrecarga cardiovascular	5	Alta
158	6,8	Leucemia linfóide aguda/ Choque séptico	DP	Sobrecarga cardiovascular e hiperpotassemia	1	Óbito
168	22,8	Síndrome Hemolítico-Urêmica	DP + HD	Sobrecarga cardiovascular, acidose metabólica e uremia	13	Alta
Média (±desvio padrão)	7,11(±7,3)				7,77(±7,3)	

Legenda: PO - Pós-operatório, DP - Diálise peritoneal, HD - Hemodiálise.

A comparação entre a taxa de mortalidade dos pacientes com LRA submetidos ou não à diálise (22,2% vs. 16,6%) não mostrou diferença significativa ($p=0,63$). Houve complicação do tratamento dialítico em 1 paciente (#55), caracterizada por sangramento durante a DP, o que levou a choque hipovolêmico e óbito. Na necropsia, observou-se que a trompa uterina deste paciente estava dentro do cateter de Tenckhoff.

As características dos pacientes com LRA, separados pela classificação RIFLEp estão descritas na Tabela 7. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo. Entretanto, a idade, o peso e a estatura foram menores quanto maior a gravidade da classificação RIFLEp.

Tabela 7 - Características dos pacientes com lesão renal aguda separados em grupos pela classificação RIFLEp.

Variáveis	<i>Risk</i> (n=27)	<i>Injury</i> (n=23)	<i>Failure</i> (n=29)	Valor de p
Sexo masculino	10 (37,03)	11 (47,82)	12 (41,37)	0,59
Idade, meses	13,13 (1,3-148,4)	6,76 (0,96-162,7)	4,8 (0,03-161,6)	0,02
Peso, kg	9 (2,3-35)	5,8 (2,13-30)	4,2 (1,81-30)	0,02
Estatura, cm	73 (49-160)	60 (43-130)	55 (42-156)	0,004
PRISM na admissão	7 (0-24)	9 (0-19)	9 (0-35)	0,29
Peso/idade < p3	10 (37,03)	14 (60,86)	12 (41,37)	0,20
<i>Clearance</i> de creatinina estimado basal, ml/min/1,73m ²	100 (87-335)	100 (50,7-261)	100 (29-522)	0,35
<i>Clearance</i> de creatinina estimado na alta (sobreviventes), ml/min/1,73m ²	119,2 (56,2-223)	82,1 (38,2-165)	68,1 (10,7-225)	0,01
Menor <i>clearance</i> de creatinina estimado, ml/min/1,73m ²	73,5 (38,5-223)	43,2 (25,8-130,5)	22 (5,6-104,5)	< 0,001
Pós-operatório de cirurgia cardíaca	5 (18,51)	5 (21,73)	8 (27,58)	0,71
Antecedente de prematuridade em < 1 ano	1 (3,7)	2 (8,69)	5 (17,24)	0,23
Sepse, sepse grave ou choque séptico	10 (37,03)	13 (56,52)	15 (51,72)	0,34
Uso de ventilação mecânica invasiva	15 (55,55)*	16 (69,56)	24 (82,75)*	0,08
Uso de ventilação não-invasiva	9 (33,33)	12 (52,17)	17 (58,62)	0,14
Uso de aminas vasoativas	13 (48,14)	16 (69,56)	22 (75,86)	0,08
Hipotensão arterial	2 (7,4)	4 (17,39)	10 (34,48)	0,03
Maior escore inotrópico	50 (5-250)	12 (4-190)	171 (6-282)	0,002
Maior pressão intra-abdominal, mmHg	4 (2-7)	6 (5-13)	7,5 (0-16)	0,37
Maior PELOD	11 (0-41)	11 (0-42)	21 (0-42)	< 0,001
Pico de creatinina sérica, mg/dl	0,5 (0,2-1,3)	0,7 (0,2-1,7)	1,1 (0,5-4,4)	< 0,001
Tempo de ventilação mecânica invasiva, dias	4 (1-36)	7 (1-34)	8 (1-65)	0,34
Tempo de ventilação não-invasiva, dias	3 (2-62)	6 (1-17)	5 (1-28)	0,92
Tempo de internação na UTI, dias	5 (1-98)	8 (1-58)	13 (1-93)	0,02
Óbitos	2 (7,4)	6 (26,08)	5 (17,41)	0,20

Valores expressos como n (%) ou mediana (variação). * p=0,04 na comparação entre 2 grupos.

Legenda: PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PELOD - *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

O *clearance* de creatinina estimado basal foi semelhante entre os grupos. No entanto, o *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes foi menor quanto maior a

gravidade da classificação (Figura 7). A mediana do menor *clearance* de creatinina estimado durante a internação também foi menor conforme a gravidade da classificação.

Figura 7 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis do *clearance* de creatinina estimado (CCE) na alta da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) em pacientes com lesão renal aguda (LRA) classificados segundo o critério RIFLEp *Risk* (R), *Injury* (I) e *Failure* (F).

Presença de sepse, sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação foi maior no grupo I, mas quando comparados, os grupos não foram significativamente diferentes.

Em relação ao uso de ventilação mecânica invasiva, houve diferença significativa na comparação entre os grupos R e F, sendo que os pacientes classificados como F necessitaram de ventilação invasiva mais frequentemente.

Conforme maior a gravidade da classificação, mais elevadas as doses de drogas vasoativas. Além disso, os pacientes do grupo F apresentaram mais hipotensão arterial em relação aos pacientes do grupo R e observou-se também aumento progressivo do pico do escore PELOD e do tempo de internação na UTIP diretamente proporcional à gravidade da LRA (Figura 8).

Figura 8 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis do tempo de internação em dias na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) conforme a classificação RIFLEp *Risk* (R), *Injury* (I) e *Failure* (F).

Na Tabela 8, estão detalhados os valores de albumina em g/dl dos pacientes subnutridos.

Tabela 8 - Valores de medianas e variações de albumina sérica em g/dl dos pacientes subnutridos.

	Todos (n=41)	LRA (n=34)	Sem LRA (n=7)	R (n=10)	I (n=12)	F (n=12)	Óbitos (n=7)	Sobreviventes (n=34)
Albumina (g/dl)	3,5 (1,5-4,3)	3,5 (1,5-4,2)	3,5 (3,1-4,3)	3,95 (2,9-4,2)	3,35 (1,5-4)	3,1 (2-4,1)	3,4 (1,5-4,2)	3,5 (2,3-4,3)

Legenda: LRA - lesão renal aguda, R - *Risk*, I- *Injury*, F - *Failure*.

Na comparação entre os pacientes subnutridos com e sem LRA, não observamos diferença significativa dos valores de albumina sérica ($p=0,45$). Porém, houve diferença significativa na comparação entre os grupos R e I ($p=0,03$) e na comparação entre os grupos R e F ($p=0,02$). Na comparação entre os pacientes subnutridos que foram a óbito e os pacientes subnutridos sobreviventes não observamos diferença significativa ($p=0,59$).

Em relação aos diagnósticos de admissão dos pacientes com LRA, tanto no grupo R, quanto no I e no F, mais da metade dos pacientes foi internada por problemas cardíacos ou respiratórios e não houve diferença significativa na comparação entre os grupos (Tabela 9). Dos pacientes com cardiopatia e LRA, quase metade (n=14; 48,2%) foi classificada como F.

Tabela 9 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes com lesão renal aguda separados em grupos pela classificação RIFLEp.

Categorias diagnósticas	<i>Risk</i> (n=27)	<i>Injury</i> (n=23)	<i>Failure</i> (n=29)	Valor de p
Cardíaco	7 (25,92)	6 (26,08)	14 (48,27)	0,13
Respiratório	7 (25,92)	9 (39,13)	5 (17,24)	0,20
Pós-operatório de cirurgia geral	3 (11,11)	2 (8,69)	1 (3,44)	0,54
Oncológico	2 (7,40)	4 (17,39)	1 (3,44)	0,20
Trauma	2 (7,40)	0 (0)	0 (0)	0,13
Pós-operatório de neurocirurgia	2 (10,91)	0 (0)	1 (3,44)	0,39
Neurológico	1 (3,70)	1 (4,34)	1 (3,44)	0,98
Imunológico	1 (3,70)	1 (4,34)	1 (3,44)	0,98
Renal	0 (0)	0 (0)	2 (6,89)	0,17
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	1 (3,44)	0,41
Outros	2 (3,44)	0 (0)	2 (6,89)	0,41

Valores expressos como n (%).

Na comparação entre os óbitos e sobreviventes do grupo de pacientes com LRA, observamos que o grupo dos pacientes que evoluíram a óbito apresentou escores PRISM e PELOD maiores e maior frequência de prematuridade e hipotensão arterial (Tabela 10).

Tabela 10 - Características dos pacientes com lesão renal aguda que sobreviveram e que evoluíram a óbito.

Variáveis	Óbitos (n=13)	Sobreviventes (n=66)	Valor de p
Idade, meses	4,7 (0,23-75,2)	9,58 (0,03-162,7)	0,15
Peso, kg	4,9 (1,9-22)	6,9 (1,8-50)	0,08
Estatutura, cm	58 (42-100)	51,5 (42-160)	0,08
PRISM na admissão	12 (1-35)	8 (0-27)	0,01
Peso/idade < p3	7 (53,84)	29 (43,93)	0,55
Antecedente de prematuridade em < 1 ano	4 (30,76)	4 (6,06)	0,02
Sepse, sepse grave ou choque séptico	7 (53,84)	31 (46,96)	0,76
Uso de ventilação mecânica invasiva	12 (92,3)	43 (65,15)	0,09
Hipotensão arterial	6 (46,15)	10 (15,15)	0,02
Pico de escore inotrópico	174 (5-206)	114 (4-282)	0,18
Maior escore PELOD	31 (10-42)	11 (0-41)	< 0,001
Pico de creatinina sérica, mg/dl	0,6 (0,2-2,2)	0,7 (0,2-4,4)	0,36
Tempo de internação na UTI, dias	8 (3-98)	9 (1-93)	0,53
Necessidade de diálise	2 (15,38)	7 (10,6)	0,63

Valores expressos como n (%) ou mediana (variação). Legenda: PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PELOD - *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Dos 66 pacientes com LRA que receberam alta da UTIP, 17 (25,7%) pacientes foram classificados como R, 6 (9%) pacientes foram classificados como I, 4 (6%) pacientes foram classificados como F no dia da alta da UTIP segundo o critério RIFLEp e 39 (59%) pacientes apresentaram-se sem diagnóstico de LRA na alta da UTIP segundo o critério RIFLEp.

4.3 Dados dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Em relação aos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (n=32), a incidência de LRA foi 56,25%. Dos 32 pacientes, 27 (84,3%) foram submetidos a cirurgia com CEC. Na Tabela 11, estão descritas as características dos pacientes da coorte submetidos a cirurgia cardíaca divididos em 2 grupos, com e sem LRA.

O diagnóstico de LRA nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foi no pré-operatório em 8 (44,4%) pacientes, no primeiro dia após a cirurgia em 9 (50%) pacientes e no terceiro dia após a cirurgia em 1 (5,5%) paciente (Figura 9).

Figura 9 - Histograma da frequência relativa de pacientes com diagnóstico de lesão renal aguda (LRA) em relação ao dia da cirurgia cardíaca.

Em 3 (16,6%) pacientes, a LRA foi classificada como pré-renal e em 15 (83,3%) pacientes foi classificada como renal. Em relação à classificação RIFLEp, 5 (27,7%) episódios de LRA foram classificados como R, 5 (27,7%) episódios de LRA foram classificados como I e 8 (44,4%) foram classificados como F.

Tabela 11 - Características dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda.

Variáveis	Todos (n=32)	Lesão renal aguda (n=18)	Sem lesão renal aguda (n=14)	Valor de p
Sexo masculino	18 (56,25)	8 (44,44)	10 (71,42)	0,16
Idade, meses	7,01 (0,03-180,7)	3,36 (0,03-43,93)	37,48 (4,93-180,7)	< 0,001
Peso, kg	6,45 (1,81-55)	3,63 (1,81-15)	14 (5,6-55)	< 0,001
Estatura, cm	64 (42-175)	51 (42-100)	94 (60-175)	< 0,001
PRISM na admissão	5 (0-24)	8 (0-24)	3 (0-15)	0,01
Peso/idade < p3	13 (40,62)	9 (50,00)	4 (28,57)	0,28
RACHS-1	3 (1-4)	3 (1-4)	2,5 (1-3)	0,16
Cardiopatía cianósante	15 (46,87)	11 (61,11)	4 (28,57)	0,08
Clearance de creatinina estimado basal, ml/min/1,73m ²	100 (29-269)	100 (29-137)	105 (55,8-269)	0,14
Clearance de creatinina estimado na alta (sobreviventes), ml/min, 1,73m ²	113,6 (47,2-270)	85,5 (47,2-225)	162 (93-270)	0,03
Menor clearance de creatinina estimado, ml/min/1,73m ²	64,15 (6,9-270)	34,55 (6,9-100)	101,3 (56,7-270)	< 0,001
Tempo de CEC, minutos	110 (25-350)	135 (65-350)	80 (25-330)	0,01
Antecedente de prematuridade em < 1 ano	4 (12,50)	4 (22,22)	0 (0)	0,11
Sepse, seps grave ou choque séptico	3 (9,37)	3 (17,64)	0 (0)	0,23
Uso de ventilação mecânica invasiva	22 (68,75)	13 (76,47)	9 (64,28)	0,69
Uso de ventilação não-invasiva	15 (46,87)	13 (72,22)	2 (14,28)	< 0,001
Uso de aminas vasoativas	28 (87,5)	17 (94,44)	11 (78,57)	0,29
Hipotensão arterial	7 (21,87)	6 (33,33)	1 (7,14)	0,10
Maior escore inotrópico	14,5 (3,7-202)	82,5 (5-202)	10 (3,7-172)	0,03
Maior pressão intra-abdominal, mmHg	6 (1-13)	7 (2-13)	3,5 (1-9)	0,20
Maior PELOD	11 (0-30)	20 (0-30)	1 (0-12)	< 0,001
Pico de creatinina sérica, mg/dl	0,6 (0,2-3,1)	0,65 (0,4-3,1)	0,45 (0,2-1)	0,003
Tempo de ventilação mecânica invasiva, dias	4 (1-65)	18 (1-65)	1 (1-12)	< 0,001
Tempo de ventilação não-invasiva, dias	8,5 (1-28)	8,5 (1-28)	6 (1-11)	0,53
Tempo de internação na UTI, dias	5,5 (1-93)	20 (1-93)	3 (1-24)	< 0,001
Necessidade de diálise	4 (12,5)	4 (22,22)	0 (0)	0,11
Óbitos	2 (6,25)	2 (11,11)	0 (0)	0,49

Valores expressos como n (%) ou mediana (variação). Legenda: PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, RACHS-1 - *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*, CEC - circulação extracorpórea, PELOD - *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

As medianas de idade, peso e estatura do grupo que apresentou LRA foram significativamente menores em relação ao grupo sem LRA.

A distribuição da classificação RACHS-1 no grupo todo foi a seguinte: categoria 1 (n=2), categoria 2 (n=11), categoria 3 (n=13) e categoria 4 (n=6) . No grupo com LRA, a distribuição foi a seguinte: categoria 1 (n=1), categoria 2 (n=5) , categoria 3 (n=6) e categoria 4 (n=6). No grupo sem LRA, a distribuição foi como se segue: categoria 1 (n=1), categoria 2 (n=6) e categoria 3 (n=7).

A mediana do menor *clearance* de creatinina estimado durante a internação foi significativamente menor no grupo com LRA, assim como a mediana do *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes que tiveram LRA.

No grupo com LRA, mais pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva em comparação ao grupo sem LRA. Além disso, os pacientes com LRA permaneceram em ventilação mecânica não invasiva por tempo maior e tiveram maior duração da internação na UTIP .

A PIA foi medida pelo menos 1 vez em 15 pacientes. No grupo com LRA, 11 pacientes tiveram medida da PIA em mmHg pelo menos 1 vez e no grupo sem LRA, 4 pacientes tiveram medida da PIA em mmHg pelo menos 1 vez. Na comparação, a diferença não foi significativa.

Tempo de CEC, escore PRISM na admissão, pico de escore inotrópico, maior escore PELOD e pico de creatinina sérica foram significativamente maiores no grupo com LRA.

No grupo com LRA, o pico de creatinina sérica aconteceu antes da cirurgia em 5 (27,7%) pacientes e no primeiro dia após a cirurgia em 5 (27,7%) pacientes (Figura 10).

Figura 10 - Histograma da frequência relativa de pacientes com lesão renal aguda (LRA) que atingiram o pico de creatinina (Cr) sérica na internação em relação ao dia da cirurgia cardíaca.

Em 4 pacientes, foi indicada terapia dialítica. Todos os pacientes eram menores de 1 ano, com mediana de idade em meses de 1,06 (variação de 0,33 a 10,40), mediana de peso em kg de 2,27 (variação de 1,81 a 8,00) e tempo de CEC em minutos (média $\pm$ desvio padrão) de 157,50 ($\pm$ 80,57). Dos 4 pacientes, 2 estavam abaixo do p3 na curva de peso para idade. Todos foram submetidos a DP, cuja principal indicação foi sobrecarga cardiovascular.

4.4 Dados dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico

Na coorte total, 67 pacientes apresentaram sepse, sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação, sendo que 30 (44,1%) pacientes apresentaram sepse, 5 (7,4%) pacientes apresentaram sepse grave e 32 (47,7%) apresentaram choque séptico. Desse grupo de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico, 38 (56,7%) pacientes apresentaram LRA em algum momento da internação. Entre os pacientes que apresentaram LRA, 10 (26,3%) pacientes foram classificados

como R, 13 (34,2%) pacientes foram classificados como I e 15 (39,4%) pacientes foram como F segundo o critério RIFLEp. Os episódios de LRA foram considerados como do tipo renal em 30 (78,9%) pacientes e do tipo pré-renal em 8 (21%) pacientes. Na Tabela 12, estão detalhadas as características do grupo de pacientes sépticos, com e sem LRA.

Tabela 12 - Características dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico com e sem lesão renal aguda.

Variáveis	Todos (n=67)	Lesão renal aguda (n=38)	Sem lesão renal aguda (n=29)	Valor de p
Sexo masculino	35 (52,23)	15 (39,47)	20 (68,96)	0,02
Idade, meses	22,83 (1,06-201,1)	11,47 (1,06-162,7)	31,43 (2,4-201,1)	0,0014
Peso, kg	12 (2-66)	7,99 (2-35)	16 (4,5-66)	< 0,001
Estatura, cm	80 (42-165)	64,5 (42-160)	95 (54-165)	< 0,001
PRISM na admissão	7 (0-35)	8 (0-35)	4 (0-22)	0,0018
Peso/idade < p3	25 (37,31)	18 (47,36)	7 (24,13)	0,07
<i>Clearance</i> de creatinina estimado basal, ml/min/1,73m ²	100 (67,5-522)	100 (67,5-522)	100 (78,3-158,1)	0,16
<i>Clearance</i> de creatinina estimado na alta (sobreviventes), ml/min, 1,73m ²	135 (10,7-275)	89,3 (10,7-223)	151,6 (62,7-275)	< 0,001
Menor <i>Clearance</i> de creatinina estimado, ml/min/1,73m ²	83,4 (5,6-247,5)	45,4 (5,6-223)	119,6 (62,7-247,5)	< 0,001
Antecedente de prematuridade em < 1 ano	2 (2,98)	2 (5,26)	0 (0)	0,50
Uso de ventilação mecânica invasiva	50 (74,62)	31 (81,57)	19 (65,51)	0,16
Uso de ventilação não-invasiva	34 (50,74)	24 (63,15)	10 (34,48)	0,02
Uso de aminas vasoativas	38 (56,71)	27 (71,05)	11 (37,93)	0,01
Hipotensão arterial	11 (16,41)	10 (26,31)	1 (3,44)	0,01
Maior escore inotrópico	156,50 (4-282)	170 (4-282)	51 (7-160)	0,01
Maior pressão intra-abdominal, mmHg	5 (0-19)	6 (0-16)	4 (1-19)	0,37
Maior PELOD	11 (0-42)	21 (0-42)	11 (0-21)	< 0,001
Pico de creatinina sérica, mg/dl	0,5 (0,2-4,4)	0,8 (0,2-4,4)	0,5 (0,2-1,)	< 0,001
Tempo de ventilação mecânica invasiva, dias	6 (1-65)	8 (1-65)	2 (1-14)	< 0,001
Tempo de ventilação não-invasiva, dias	3,5 (1-62)	6 (1-62)	1 (1-8)	0,008
Tempo de internação na UTI, dias	7 (1-98)	13,5 (2-98)	5 (1-33)	< 0,001
Necessidade de diálise	6 (8,95)	6 (15,78)	0 (0)	0,03
Óbitos	8 (11,94)	7 (18,42)	1 (3,44)	0,12

Valores expressos como n (%) ou mediana (variação). Legenda: PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PELOD - *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Houve predomínio de pacientes do sexo feminino no grupo com LRA. Este grupo era formado por pacientes menores, mais jovens e com escores PRISM e PELOD mais altos. Os pacientes com LRA apresentaram mais hipotensão arterial, necessitaram mais frequentemente de ventilação não invasiva e drogas vasoativas em doses mais altas, permaneceram mais tempo em ventilação mecânica e maior tempo internados na UTIP. O pico de creatinina sérica foi maior neste grupo, assim como o menor *clearance* de creatinina estimado registrado e o *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes.

A PIA foi medida pelo menos 1 vez em 25 (37,3%) pacientes do grupo total, sendo 13 (34,2%) pacientes do grupo com LRA e 12 (41,3%) do grupo sem LRA. A diferença entre os grupos não mostrou-se significativa.

4.5 Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade

No período do estudo, foram internados 7 pacientes menores de 1 ano com antecedente de prematuridade, sendo que 1 dos pacientes foi internado 2 vezes no período. Na Tabela 13, estão os dados dos pacientes prematuros.

Tabela 13 - Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade.

Paciente	Idade (meses)	Idade gestacional (semanas)	Peso (kg)	Diagnóstico	RIFLEp	Desfechos
55	1,06	33	1,90	<i>Truncus arteriosus</i> tipo I	3	DP/óbito
1 *	0,33	35	1,81	Síndrome Genética/ Atresia pulmonar com comunicação interventricular	3	DP
2	0,23	36	2,29	Hipoplasia do arco aórtico	3	Óbito
26	3,60	31	3,10	Defeito do canal atrioventricular forma total	2	Alta
78	4,83	35	3,90	PO de colocação de derivação ventrículo-peritoneal /Holoprosencefalia	3	Alta
151 *	2,93	35	2,30	Síndrome Genética/ Pneumonia/ PO tardio de ampliação da VSVD/ Estenose de traqueia	1	Óbito
165	1,33	36	2,13	PCA/Comunicação interventricular/Transposição de grandes artérias	2	Óbito
198	2,70	34	2,00	Síndrome Genética/Tetralogia de Fallot	3	Alta

Legenda: DP - Diálise peritoneal, PO - Pós-operatório, VSVD - Via de saída do ventrículo direito, PCA - Persistência do canal arterial. * Mesmo paciente em 2 internações.

A média ($\pm$ desvio padrão) de idade cronológica desses pacientes em meses foi de 2,12 ($\pm$ 1,65). A média ($\pm$ desvio padrão) da idade gestacional ao nascimento em semanas foi de 34,38 ($\pm$ 1,68). A mediana de peso em kg foi de 2,21 (variação de 1,81 a 3,90). Todos os pacientes, com exceção de 1 com holoprosencefalia, tinham cardiopatia congênita. Os episódios de LRA foram classificados segundo o critério RIFLEp como F em 62,5% dos casos. O desfecho final foi óbito em 50% das 8 internações.

4.6 Evolução da creatinina sérica

Houve registro da creatinina sérica basal, considerada o menor valor de creatinina sérica nos 3 meses anteriores à internação, de 71 pacientes. A mediana da creatinina sérica basal em mg/dl foi de 0,3 (variação de 0,1 a 0,9). Em 40 (50,6%) pacientes do grupo com LRA, havia registro de creatinina sérica basal em mg/dl (mediana=0,3; variação de 0,1 a 0,9). Entre os pacientes sem LRA, 31 (32,6%) tinham registro de creatinina sérica basal em mg/dl (mediana=0,2; variação de 0,4 a 0,9) ($p<0,001$).

O pico de creatinina sérica em mg/dl, cuja mediana foi de 0,55 (variação de 0,2 a 4,4) na coorte total, ocorreu no primeiro dia de internação da UTIP em 29 (36,7%) pacientes, no segundo dia de internação em 14 (17,7%) pacientes e no terceiro dia de internação em 12 (15,1%) pacientes com LRA (Figura 11).

Figura 11 - Histograma da frequência relativa de pacientes com lesão renal aguda (LRA) que atingiram o pico de creatinina (Cr) sérica em relação ao dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

A creatinina sérica final da internação em mg/dl apresentou mediana de 0,4 (variação de 0,1 a 4,1) na coorte total, mediana de 0,4 (variação de 0,1 a 4,1) no grupo com LRA e mediana de 0,4 (variação de 0,1 a 0,8) no grupo sem LRA ($p=0,80$).

Tabela 14 - Valores das medianas e variações das diferenças absolutas em mg/dl da creatinina sérica.

Diferenças absolutas da creatinina sérica em mg/dl	Lesão renal aguda	Sem lesão renal aguda	Valor de p
Pico - basal	+0,30 (+0,08 a +3,20)	0 (-0,20 a +0,10)	<0,001
Final - basal	+0,10 (-0,30 a +0,80)	-0,10 (-0,40 a + 0,10)	<0,001
Final - D1	0 (-0,50 a +2,90)	0 (-0,10 a 0)	< 0,001

Valores expressos em mediana (variação).

Conforme se observa na Tabela 14, a diferença absoluta entre o pico de creatinina sérica e a creatinina sérica basal foi maior e sempre positiva no grupo com LRA. A diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica basal também mostrou-se significativamente mais positiva em pacientes que apresentaram LRA (Figura 12).

Figura 12 – Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica basal (mg/dl) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).

A diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação na UTIP apresentou variação mais positiva no grupo com LRA (Figura 13).

Figura 13 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença absoluta entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação (mg/dl) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).

Na Figura 14, observam-se as medianas e variações das diferenças entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação na UTIP em mg/dl nos pacientes sobreviventes sem LRA, com classificação R, I e F.

Figura 14 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença absoluta entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação (mg/dl) na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) nos pacientes sobreviventes sem lesão renal aguda (LRA), com classificação RIFLEp *Risk* (R), *Injury* (I) e *Failure* (F).

Na comparação entre o grupo sem LRA e o grupo R não houve diferença significativa, mas, na comparação entre os grupos R e I ou F houve diferença ($p < 0,001$). No grupo I, 6 (35,2%) pacientes receberam alta da UTIP com creatinina sérica maior que a creatinina sérica do primeiro dia de internação. No grupo F, 8 (33,3%) pacientes receberam alta da UTIP com creatinina sérica maior do que a creatinina sérica do primeiro dia de internação.

Entre os pacientes com LRA que sobreviveram, que tinham medida de creatinina sérica basal ($n=32$), 20 (62,5%) pacientes receberam alta da UTI com medida de creatinina sérica final maior ou igual a 20% em relação à medida de creatinina sérica basal.

4.7 Fatores de risco para lesão renal aguda

Os possíveis fatores de risco para LRA avaliados neste estudo foram: idade, sexo, subnutrição, escore PRISM, hipotensão arterial sistêmica, presença de sepse, sepse grave ou choque séptico, PO de cirurgia cardíaca, tempo de CEC e aumento da PIA. Na Tabela 15, estão listados os possíveis fatores de risco e os cálculos de risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Tabela 15 - Fatores de risco para lesão renal aguda.

	Lesão renal aguda		RR	IC95%	
	Sim	Não		LI	LS
Idade (meses)					
≤12	48(82.76)	10(17.24)	3,1	2,24	4,27
>12	31(26.72)	85(73.28)			
Sexo					
Masculino	33(35.87)	59(64.13)	1,56	1,12	2,18
Feminino	46(56.10)	36(43.90)			
PRISM					
0	7(20.59)	27(79.41)	1,46	0,69	3,13
1 a 5	19(30.16)	44(69.84)			
6 a 10	28(65.12)	15(34.88)			
> 10	25(73.53)	9(26.47)			
Hipotensão arterial					
Sim	16(84.21)	3(15.79)	2,07	1,58	2,72
Não	63(40.65)	92(59.35)			
Sepse, sepse grave ou choque séptico					
Não	41(38.32)	66(61.68)	1,48	1,08	2,04
Sim	38(56.72)	29(43.28)			
PO de Cirurgia Cardíaca					
Sim	18(56.25)	14(43.75)	1,31	0,91	1,88
Não	61(42.96)	81(57.04)			
PIA (mmHg)					
< 8	18(42.86)	24(57.14)	1,69	1,03	2,81
≥ 8	8(72.73)	3(27.27)			
Subnutrição					
Sim	36(67.92)	17(32.08)	1,91	1,41	2,59
Não	43(35.54)	78(64.46)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PO - pós-operatório, PIA - pressão intra-abdominal.

Idade menor ou igual a 12 meses, sexo feminino, escore PRISM maior ou igual a 6, hipotensão arterial, sepse, sepse grave ou choque séptico, PIA maior ou igual a 8 mm Hg e subnutrição foram fatores de risco para LRA.

Em relação ao grupo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, os mesmos possíveis fatores de risco para LRA foram analisados, além da classificação RACHS-1 e tempo de CEC em minutos (Tabela 16).

Tabela 16 - Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

	Lesão renal aguda		RR	IC95%	
	Sim	Não		LI	LS
Idade (meses)					
≤12	15(78.95)	4(21.05)	3,42	1,23	9,48
>12	3(23.08)	10(76.92)			
Sexo					
Masculino	8(44.44)	10(55.56)	1,61	0,87	2,97
Feminino	10(71.43)	4(28.57)			
RACHS-1					
1 e 2	7(53.85)	6(46.15)	0,73	0,37	1,44
3 e 4	7(36.84)	12(63.16)			
PRISM					
0	1(25.00)	3(75.00)	1,84	0,30	11,12
1 a 5	6(46.15)	7(53.85)			
6 a 10	3(50.00)	3(50.00)	2,00	0,31	13,06
> 10	8(88.89)	1(11.11)	3,56	0,64	19,72
Hipotensão arterial					
Sim	6(5.71)	1(14.29)	1,78	1,08	2,96
Não	12(48.00)	13(52.00)			
Tempo de CEC (minutos)					
≤ 90	3(27.27)	8(72.73)	2,62	0,90	7,66
91 a 120	5(71.43)	2(28.57)			
> 120	7(87.50)	1(12.50)	3,21	1,18	8,72
PIA (mmHg)					
< 8	6(66.67)	3(33.33)	1,25	0,7	2,24
≥ 8	5(83.33)	1(16.67)			
Subnutrição					
Sim	9(69.23)	4(30.77)	1,46	0,8	2,65
Não	9(47.37)	10(52.63)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, RACHS-1 - *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, CEC - circulação extracorpórea, PIA - pressão intra-abdominal.

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, idade menor ou igual a 12 meses, hipotensão arterial e tempo de CEC maior que 120 minutos foram fatores de risco para LRA.

No grupo de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico, também foram avaliados possíveis fatores de risco para LRA, conforme se observa na Tabela 17.

Tabela 17 - Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico.

	Lesão renal aguda		RR	IC95%	
	Sim	Não		LI	LS
Idade (meses)					
≤12	20(83.33)	4(16.67)	1,99	1,34	2,96
>12	18(41.86)	25(58.14)			
Sexo					
Masculino	15(42.86)	20(57.14)			
Feminino	23(71.88)	9(28.13)	1,67	1,09	2,6
PRISM					
0	2(40.00)	3(60.00)			
1 a 5	8(32.00)	17(68.00)	0,80	0,23	2,70
6 a 10	16(72.73)	6(27.27)	1,81	0,60	5,48
> 10	12(80.00)	3(20.00)	2,00	0,66	6,02
Hipotensão arterial					
Sim	10(90.91)	1(9.09)	1,81	1,32	2,51
Não	28(50.00)	28(50.00)			
PIA (mmHg)					
< 8	10(50.00)	10(50.00)			
≥ 8	3(60.00)	2(40.00)	1,2	0,52	2,78
Subnutrição					
Sim	18(72.00)	7(28.00)	1,51	1,01	2,26
Não	20(47.62)	22(52.38)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PIA - pressão intra-abdominal.

Idade menor ou igual a 12 meses, sexo feminino, hipotensão arterial e subnutrição mostraram-se fatores de risco para LRA.

Na Tabela 18, estão detalhados fatores de risco, RR e IC95% para LRA classificação R. Nenhuma das variáveis avaliadas mostrou-se significativa.

Tabela 18 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp *Risk*.

Variáveis	Classificação RIFLEp		IC 95%		
	Sem lesão renal aguda	<i>Risk</i>	RR	LI	LS
Idade (meses)					
≤12	10(17.24)	12(20.69)	1,67	0,79	3,09
>12	85(73.28)	15(12.93)			
Sexo					
Masculino	59(64.13)	10(10.87)	1,99	0,94	3,82
Feminino	36(43.90)	17(20.73)			
PRISM					
≤10	86(61.43)	20(14.29)	1,51	0,63	2,86
> 10	9(26.47)	7(20.59)			
Hipotensão arterial					
Sim	3(15.79)	2(10.53)	0,82	0,17	1,94
Não	92(59.35)	25(16.13)			
Sepse, sepse grave ou choque séptico					
Não	66(61.68)	17(15.89)	1	0,46	1,89
Sim	29(43.28)	10(14.93)			
PO Cirurgia Cardíaca					
Sim	14(43.75)	5(15.63)	1,09	0,39	2,15
Não	81(57.04)	22(15.49)			
Subnutrição					
Sim	17(32.08)	11(20.75)	1,63	0,77	3,01
Não	78(64.46)	16(13.22)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PO - pós-operatório.

Na Tabela 19, estão detalhados fatores de risco, RR e IC95% para LRA classificação I. Idade menor ou igual a 12 meses e subnutrição foram os fatores de risco encontrados.

Tabela 19 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp *Injury*.

Variáveis	Classificação RIFLEp		IC95%		
	Sem lesão renal aguda	<i>Injury</i>	RR	LI	LS
Idade (meses)					
<=12	10(17.24)	16(27.59)	4,64	1,98	9,96
>12	85(73.28)	7(6.03)			
Sexo					
Masculino	59(64.13)	11(11.96)	1,3	0,57	2,56
Feminino	36(43.90)	12(14.63)			
PRISM					
<=10	86(61.43)	17(12.14)	1,54	0,59	3,09
> 10	9(26.47)	6(17.65)			
Hipotensão arterial					
Sim	3(15.79)	4(21.05)	1,8	0,58	3,79
Não	92(59.35)	19(12.26)			
Sepse, sepse grave ou choque séptico					
Não	66(61.68)	10(9.35)	2,16	0,97	4,35
Sim	29(43.28)	13(19.40)			
PO Cirurgia Cardíaca					
Sim	14(43.75)	5(15.63)	1,34	0,48	2,76
Não	81(57.04)	18(12.68)			
Subnutrição					
Sim	17(32.08)	13(24.53)	3,05	1,35	6,04
Não	78(64.46)	10(8.26)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PO - pós-operatório.

Na Tabela 20, estão detalhados fatores de risco, RR e IC95% para LRA classificação F. Idade menor ou igual a 12 meses, escore PRISM maior que 10 e hipotensão arterial foram os fatores de risco encontrados.

Tabela 20 - Fatores de risco para lesão renal aguda classificação RIFLEp *Failure*.

Variáveis	Classificação RIFLEp		IC95%		
	Sem lesão renal aguda	<i>Failure</i>	RR	LI	LS
Idade (meses)					
≤12	10(17.24)	20(34.48)	4,48	2,13	8,77
>12	85(73.28)	9(7.76)			
Sexo			1,66	0,81	3,06
Masculino	59(64.13)	12(13.04)			
Feminino	36(43.90)	17(20.73)			
PRISM			2,89	1,43	5,13
≤10	86(61.43)	17(12.14)			
> 10	9(26.47)	12(35.29)			
Hipotensão arterial			4	2,03	6,85
Sim	3(15.79)	10(52.63)			
Não	92(59.35)	19(12.26)			
Sepse, sepsse grave ou choque séptico			1,78	0,89	3,22
Não	66(61.68)	14(13.08)			
Sim	29(43.28)	15(22.39)			
PO Cirurgia Cardíaca			1,74	0,77	3,22
Sim	14(43.75)	8(25.00)			
Não	81(57.04)	21(14.79)			
Subnutrição			1,68	0,81	3,03
Sim	17(32.08)	12(22.64)			
Não	78(64.46)	17(14.05)			

Valores expressos em n (%). Legenda: LI - limite inferior, LS - limite superior, IC95% - intervalo de confiança de 95%, RR - risco relativo, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, PO - pós-operatório.

4.8 Desfechos

As variáveis de desfecho avaliadas no estudo foram: duração da internação na UTIP em dias, duração da ventilação mecânica invasiva em dias, duração da ventilação não-invasiva em dias, necessidade de terapia dialítica e mortalidade.

Quanto à duração da internação na UTIP em dias, foi elaborada a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, conforme se observa na Figura 15.

Figura 15 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier – tempo de internação até alta (dias) da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).

Na Figura 16, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi construída para tempo de internação na UTIP em dias com indivíduos divididos de acordo com a classificação RIFLEp.

Figura 16 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier – tempo de internação até alta (dias) da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em pacientes separados pela classificação RIFLEp.

Na Tabela 21, estão descritos os resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para tempo de internação na UTIP, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva, valores de *Hazard Ratio* (HR), IC 95% e teste de Wilcoxon para pacientes com LRA, sem LRA e classificados de acordo com o critério RIFLEp.

Tabela 21 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva.

Duração	RIFLEp	Hazard Ratio	LI IC95%	LS IC95%	P-valor - Teste de Wilcoxon
Internação	Sem lesão renal aguda				
	<i>Risk</i>	0,417	0,265	0,657	
	<i>Injury</i>	0,366	0,229	0,586	< 0,01
	<i>Failure</i>	0,27	0,172	0,424	
Internação	Sem lesão renal aguda				< 0,01
	Lesão renal aguda	0,34	0,24	0,47	
Ventilação mecânica invasiva	Sem lesão renal aguda				
	<i>Risk</i>	0,361	0,192	0,677	
	<i>Injury</i>	0,389	0,214	0,706	< 0,01
	<i>Failure</i>	0,285	0,165	0,493	
Ventilação mecânica invasiva	Sem lesão renal aguda				< 0,01
	Lesão renal aguda	0,33	0,21	0,52	
Ventilação não-invasiva	Sem lesão renal aguda				
	<i>Risk</i>	0,321	0,123	0,841	
	<i>Injury</i>	0,564	0,253	1,257	< 0,01
	<i>Failure</i>	0,465	0,22	0,982	
Ventilação não-invasiva	Sem lesão renal aguda				< 0,01
	Lesão renal aguda	0,46	0,24	0,89	

Legenda: LI IC95% - Limite inferior de intervalo de confiança de 95%, LS IC95% - Limite superior de intervalo de confiança de 95%.

Em relação ao tempo de internação na UTIP, os pacientes com LRA e com gravidades maiores de LRA apresentaram valores significativamente menores de HR, o que significa menor probabilidade de receber alta da UTIP e portanto, associação com maior tempo de internação na UTIP.

Em relação ao tempo de uso de ventilação mecânica invasiva, os pacientes com LRA apresentaram HR $<1,0$, o que significa menor probabilidade de extubação e portanto, associação com maior duração de ventilação mecânica invasiva. Os pacientes com classificação F também apresentaram HR significativamente menor.

Em relação ao tempo de uso de ventilação não-invasiva, os pacientes com LRA apresentaram HR $<1,0$, o que significa menor probabilidade de desmame e portanto, associação com maior duração de ventilação mecânica não-invasiva. Os pacientes com classificação R também apresentaram HR significativamente menor.

Nas Figuras 17, 18, 19 e 20, estão ilustradas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para duração da ventilação mecânica invasiva e não-invasiva em pacientes com e sem LRA, além da separação de acordo com a classificação RIFLEp.

Figura 17 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 18 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes separados pela classificação RIFLEp.

Figura 19 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 20 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes separados pela classificação RIFLEp.

Em relação à necessidade de terapia dialítica, foram comparados os grupos de pacientes com LRA de acordo com a classificação RIFLEp (Tabela 22).

Tabela 22 - Tabela de contingência – RIFLEp vs. necessidade de diálise.

	Diálise	
	Sim	Não
RIFLEp		
R	0(0.00)	26(38.24)
I	1(11.11)	22(32.35)
F	8(88.89)	20(29.41)

Teste exato de Fisher: p-valor < 0,01

Em relação à mortalidade, foram calculados os RRs e os RRs ajustados pelo PRISM em pacientes com LRA, sem LRA e classificados de acordo com o critério RIFLEp (Tabela 23).

Tabela 23 - Riscos relativos para óbito.

	Óbito		RR	IC95%		RR1	IC95%		RR2	IC95%	
	Sim	Não		LI	LS		LI	LS		LI	LS
LRA											
Sim	13(86.67)	66(41.51)	7,81	1,82	33,61	4,36	0,95	19,82			
Não	2(13.33)	93(58.49)									
RIFLEp											
Sem LRA	2(13.33)	93(58.49)									
Risk	2(13.33)	25(15.72)	3,51	0,51	23,83	*	*	*	2,31	0,32	16,87
Injury	6(40.00)	17(10.69)	12,39	2,67	57,46	*	*	*	8,11	1,58	41,58
Failure	5(33.33)	24(15.09)	8,18	1,67	40,01	*	*	*	4,07	0,73	22,48
PRISM											
<=10	5(33.33)	135(84.91)									
>10	10(66.67)	24(15.09)	8,23	3,01	22,52						

Legenda: RR - risco relativo, IC95% - intervalo de confiança de 95%, LI - limite inferior, LS - limite superior, LRA - lesão renal aguda, PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, RR1- LRA ajustado pelo PRISM, RR2 - RIFLEp ajustado pelo PRISM.

Conforme se observa na Tabela 24, após ajuste pelo PRISM, só LRA classificação RIFLEp I mostrou-se como fator de risco para morte, além do PRISM maior que 10.

Em relação aos desfechos no grupo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, os resultados dos modelos dos riscos proporcionais de Cox estão detalhados na Tabela 24.

Tabela 24 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca quanto a tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva.

Duração	Lesão renal aguda	Hazard Ratio	LI IC 95%	LS IC 95%	P-valor - Teste de Wilcoxon
Internação	Não				< 0,01
	Sim	0,21	0,09	0,51	
Ventilação mecânica invasiva	Não				< 0,01
	Sim	0,2	0,06	0,64	
Ventilação não-invasiva	Não				0,59
	Sim	0,65	0,14	3,06	

Legenda: LI IC95% - Limite inferior de intervalo de confiança de 95%, LS IC95% - Limite superior de intervalo de confiança de 95%..

O HR foi significativamente menor nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com LRA em relação a todos os desfechos analisados. Nas Figuras 21, 22 e 23 estão ilustradas as curvas de sobrevida Kaplan-Meier.

Figura 21 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação (dias) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 22 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 23 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda (LRA).

Em relação aos desfechos no grupo de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico, os resultados dos modelos dos riscos proporcionais de Cox estão detalhados na Tabela 25.

Tabela 25 - Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox para pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico quanto quanto a tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de uso de ventilação não-invasiva.

Duração	Lesão renal aguda	Hazard Ratio	LI IC 95%	LS IC 95%	P-valor - Teste de Wilcoxon
Internação	Não				< 0,01
	Sim	0,38	0,22	0,63	
Ventilação mecânica invasiva	Não				< 0,01
	Sim	0,34	0,18	0,65	
Ventilação mecânica não-invasiva	Não				< 0,01
	Sim	0,37	0,16	0,83	

Legenda: LI IC95% - Limite inferior de intervalo de confiança de 95%, LS IC95% - Limite superior de intervalo de confiança de 95%..

O HR foi significativamente menor nos pacientes sépticos com LRA em relação a todos os desfechos analisados. Nas Figuras 24, 25 e 26 estão ilustradas as curvas de sobrevida Kaplan-Meier.

Figura 24 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (dias) em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 25 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (dias) em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).

Figura 26 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – tempo de uso de ventilação não-invasiva (VNI) em dias em pacientes sépticos com e sem lesão renal aguda (LRA).

4.9 Cistatina C

A cistatina C foi medida 1 vez em 122 pacientes, 2 vezes em 95 pacientes e 3 vezes em 48 pacientes. Do grupo de 122 pacientes que foram envolvidos no estudo da cistatina C, 51 (41,8%) pacientes tiveram diagnóstico de LRA durante a internação na UTIP e 71 (58,1%) pacientes não tiveram diagnóstico de LRA durante a internação na UTIP segundo a classificação RIFLEp. A mediana de idade em meses do grupo total de pacientes foi de 26 (variação de 0,03 a 215), em pacientes com LRA a mediana foi de 9 (variação de 0,03 a 163) e em pacientes sem LRA a mediana foi de 69 (variação de 4,9 a 215) ($p<0,001$). Setenta e cinco (61,5%) pacientes eram do sexo masculino. Não houve diferença significativa em relação ao sexo entre os grupos com e sem LRA. Vinte e nove (57%) pacientes no grupo com LRA e 46 (65%) pacientes no grupo sem LRA eram do sexo masculino ($p=0,45$). A mediana do escore PRISM na admissão de todos os pacientes foi de 5 (variação de 0 a 32), no grupo com LRA a mediana foi de 9 (variação de 0 a 27) e no grupo sem LRA a mediana foi de 4 (variação de 0 a 32) ($p<0,001$). As variações e medianas das medidas de cistatina C em mg/l encontram-se detalhadas na Tabelas 26.

Tabela 26 - Valores de mediana e variação das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes com e sem lesão renal aguda.

	Todos (n=122)	Lesão renal aguda (n=51)	Sem lesão renal aguda (n=71)	Valor de p
Cistatina C 1 (mg/l) (n=122)	0,57 (0,30 - 3,47)	0,83 (0,32 - 3,47)	0,51 (0,30 - 1,04)	< 0,001
Cistatina C 2 (mg/l) (n=95)	0,64 (0,25 - 2,83)	0,91 (0,25 - 2,83) (n=42)	0,55 (0,33 - 0,86) (n=53)	< 0,001
Cistatina C 3 (mg/l) (n=48)	0,62 (0,34 - 3,97)	1,15 (0,47 - 3,97) (n=21)	0,57 (0,34 - 0,98) (n=27)	< 0,001
Creatinina sérica 1 (mg/dl) (n=122)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 1,00)	0,12
Creatinina sérica 2 (mg/dl) (n=104)	0,50 (0,10 - 2,20)	0,50 (0,20 - 2,20) (n=47)	0,40 (0,10 - 1,00) (n=57)	0,03
Creatinina sérica 3 (mg/dl) (n=84)	0,40 (0,20 - 2,40)	0,50 (0,20 - 2,40) (n=43)	0,40 (0,20 - 0,80) (n=41)	0,03

Valores expressos em mediana (variação), n (%) ou média ($\pm$ desvio padrão). Legenda: Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C,, Creatinina sérica 1 - primeira medida de creatinina sérica, Creatinina sérica 2 -segunda medida de creatinina sérica, Creatinina sérica 3 - terceira medida de creatinina sérica.

Conforme se observa na Tabela 26, as medidas de cistatina C foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA desde a primeira medida, enquanto que as medidas de creatinina sérica só foram significativamente diferentes entre os grupos a partir da segunda medida.

Tabela 27 - Categorias de diagnósticos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos pacientes incluídos no estudo da cistatina C

Categorias diagnósticas	Todos (n=122)	Lesão renal aguda (n=51)	Sem lesão renal aguda (n=71)	Valor de p
Cardíaco	35 (28,68)	22 (43,13)	13 (18,30)	0,004
Trauma	21 (17,21)	2 (3,92)	19 (26,76)	0,001
Respiratório	20 (16,39)	11 (21,56)	9 (12,67)	0,22
Pós-operatório de neurocirurgia	12 (9,83)	1 (1,96)	11 (15,49)	0,01
Pós-operatório de cirurgia geral	9 (7,37)	4 (7,84)	5 (7,04)	1,00
Neurológico	6 (4,91)	2 (3,92)	4 (5,63)	1,00
Queimado	3 (2,45)	0 (0)	3 (4,22)	0,26
Renal	3 (2,45)	2 (3,92)	1 (1,40)	0,57
Gastrointestinal	3 (2,45)	2 (3,92)	1 (1,40)	0,57
Toxicológico	2 (1,63)	0 (0)	2 (2,81)	0,50
Oncológico	2 (1,63)	1 (1,96)	1 (1,40)	1,00
Metabólico	1 (0,81)	1 (1,96)	0 (0)	0,41
Imunológico	1 (0,81)	0 (0)	1 (1,40)	1,00
Outros	4 (3,27)	3 (5,88)	1 (1,40)	0,30

Valores expressos como n (%).

Na Tabela 27, estão detalhados os diagnósticos de admissão do grupo incluído neste estudo. Os mais comuns foram relacionados ao sistema cardíaco, seguido por trauma. Na comparação entre os grupos com e sem LRA, houve diferença significativa em relação aos pacientes internados por problemas cardíacos, trauma e pós-operatório de neurocirurgia.

Na análise das medidas de cistatina C em mg/l coletadas entre 0 e 2 h após a admissão na UTIP, a mediana foi de 0,76 (variação de 0,4 a 3,06) no grupo com LRA (n=26) e de 0,51 (variação de 0,34 a 0,79) no grupo sem LRA (n=41) ($p<0,001$). Na análise das medidas de

cistatina C em mg/l coletadas entre 10 e 12 h após a admissão na UTIP, a mediana foi de 0,86 (variação de 0,45 a 2,11) no grupo com LRA (n=12) e de 0,55 (variação de 0,33 a 0,66) no grupo sem LRA (n=14) ($p<0,001$). Na análise das medidas de cistatina C em mg/l coletadas entre 24 e 36 h após a admissão na UTIP, a mediana foi de 0,88 (variação de 0,25 a 2,6) no grupo com LRA (n=16) e de 0,58 (variação de 0,33 a 0,69) no grupo sem LRA (n=10) ($p<0,001$).

No grupo de 51 pacientes com LRA diagnosticada durante a internação na UTIP segundo a classificação RIFLEp, a maioria (82,3%) dos pacientes recebeu este diagnóstico antes da internação na UTIP (n=6) ou no primeiro dia de internação na UTIP (n=36).

Dos 51 casos de LRA, 2 (3,92%) episódios foram classificados como do tipo pós-renal, 13 (25,49%) episódios foram classificados como do tipo pré-renal e 36 (70,58%) episódios foram classificados como do tipo renal. Na Tabela 28, estão listadas as medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes com LRA divididos pela classificação em pré-renal, renal e pós-renal.

Tabela 28 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes sem lesão renal aguda, com lesão renal aguda pré-renal, renal e pós-renal.

	Sem lesão renal aguda (n=71)	Pré-renal (n=13)	Renal (n=36)	Pós-renal (n=2)	Valor de p
Cistatina C1 (mg/l)	0,51 (0,3 - 1,04) *	0,57 (0,4 - 1,07) * #	0,92 (0,32 - 3,47) #	2,2 (1,38 - 3,06)	< 0,001
Cistatina C 2 (mg/l)	0,55 (0,33 - 0,86) (n=53) *	0,58 (0,47 - 0,92) (n=11) * #	1,02 (0,25 - 2,83) (n=30) #	1,93 (n=1)	< 0,001
Cistatina C 3 (mg/l)	0,57 (0,34 - 0,98) (n=27) *	0,54 (0,47 - 0,77) (n=4) *#	1,28 (0,64 - 3,97) (n=17) #		< 0,001

Valores expressos em mediana (variação). Legenda: * valor de $p > 0,05$ na comparação entre 2 grupos. # valor de $p < 0,05$ na comparação entre 2 grupos, Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C.

Na comparação entre as primeiras medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,18$); na comparação entre as segundas medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,052$); na comparação entre as terceiras medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,92$), mostrando que a cistatina C não foi capaz de distinguir pacientes com LRA pré-renal. Na comparação entre as medidas de cistatina C em pacientes com LRA pré-renal e LRA renal, houve diferença significativa nas 3 medidas, sendo que na análise das primeiras medidas foi encontrado $p=0,001$, das segundas medidas foi encontrado $p<0,001$ e das terceiras medidas foi encontrado $p=0,002$. As comparações entre os grupos sem LRA, com LRA pré-renal, renal e pós-renal em relação às medidas de cistatina C mostraram diferença significativa (Tabela 28).

Dos 51 pacientes com LRA, 6 (11,7%) pacientes foram tratados com DP e 45 (88,2%) pacientes foram manejados com tratamento conservador durante a internação. Na Tabela 29, estão listadas as variações das medidas de cistatina C em pacientes com LRA que foram submetidos a diálise ou não. As coletas de sangue para medida de cistatina C foram realizadas antes do início da terapia de substituição renal.

Tabela 29 - Variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes com lesão renal aguda submetidos a diálise e tratamento conservador.

	Tratamento dialítico	Tratamento conservador	Valor de p
Cistatina C 1 (mg/l)	0,83 (0,56 a 3,04) n=6	0,78 (0,32 a 3,47) n=45	0,38
Cistatina C 2 (mg/l)	1,55 (1,19 a 2,83) n=5	0,84 (0,65 a 2,6) n=37	0,003
Cistatina C 3 (mg/l)	1,81 (1,48 a 3,97) n=5	0,79 (0,47 a 1,85) n=16	<0,001
Δ Cistatina 2 - Cistatina 1 (mg/l)	0,6 (-0,21 a +0,79) n=5	0,04 (-1,13 a +1,7) n=37	0,04
Δ Cistatina 3 - Cistatina 2 (mg/l)	0,31 (-0,07 a +1,86) n=5	0,06 (-0,38 a +0,39) n=16	0,45
Δ Cistatina 3 - Cistatina 1 (mg/l)	0,82 (-0,22 a +2,58) n=5	0,1 (-0,59 a +0,84) n=16	0,06
Creatinina sérica 1 (mg/dl)	1,15 (0,40 a 1,50) n=6	0,50 (0,20 a 2,10) n=45	0,01
Creatinina sérica 2 (mg/dl)	0,90 (0,30 a 1,70) n=6	0,50 (0,20 a 2,20) n=41	0,04
Creatinina sérica 3 (mg/dl)	1,30 (0,80 a 2,40) n=5	0,50 (0,20 a 2,10) n=38	<0,001
Δ Creatinina 2 - Creatinina 1 (mg/dl)	0 (-0,50 a +0,20) n=6	0 (-0,80 a +1,70) n=41	0,69
Δ Creatinina 3 - Creatinina 2 (mg/dl)	0,30 (+0,10 a +0,90) n=5	0 (-0,20 a +0,60) n=35	<0,001
Δ Creatinina 3 - Creatinina 1 (mg/dl)	0,30 (-0,20 a +0,90) n=5	-0,10 (-1,00 a +1,60) n=38	0,02

Valores expressos em mediana (variação). Legenda: Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C, Δ - Diferença, Creatinina sérica 1 - primeira medida de Creatinina sérica, Creatinina sérica 2 - segunda medida de Creatinina sérica, Creatinina sérica 3 - terceira medida de Creatinina sérica.

As medidas de cistatina C foram significativamente diferentes entre pacientes submetidos a diálise e tratamento conservador a partir da segunda medida. As medidas de creatinina sérica foram significativamente diferentes entre pacientes submetidos a diálise e tratamento conservador a partir da primeira medida. As médias ou medianas das diferenças entre as primeiras, segundas e terceiras medidas de cistatina C e creatinina sérica foram comparadas em pacientes com LRA que necessitaram ou não de terapia dialítica. Observou-se que a diferença entre a segunda e a primeira medida de cistatina C em pacientes que foram

submetidos a diálise foi significativamente maior (Figura 27). A diferença entre a segunda e a primeira medida de creatinina sérica em pacientes que foram submetidos a diálise não foi significativamente diferente.

Figura 27 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença entre a segunda e a primeira medida de cistatina C em pacientes que necessitaram de diálise e em pacientes manejados com tratamento conservador.

Na Tabela 30, os pacientes com diagnóstico de LRA foram divididos pela classificação RIFLEp com suas respectivas variações das medidas de cistatina C.

Tabela 30 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes com lesão renal aguda divididos pela classificação RIFLEp.

	<i>Risk</i>	<i>Injury</i>	<i>Failure</i>	Valor de p
Cistatina C 1 (mg/l)	0,61 (0,32 - 1,5) n=15	0,78 (0,44 - 1,83) n=17	1,05 (0,44 - 3,47) n=19	0,02
Cistatina C 2 (mg/l)	0,78 (0,25 - 1,24) n=13	0,81 (0,55 - 1,93) n=14	1,3 (0,58 - 2,83) n=15	0,001
Cistatina C 3 (mg/l)	0,64 (0,49 - 0,86) n=4	0,97 (0,47 - 1,85) n=8	1,48 (0,6 - 3,97) n=9	0,02

Valores expressos em mediana (variação). Legenda: Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C.

As medidas de cistatina C foram progressivamente maiores conforme a gravidade da LRA. Na Figura 28, está ilustrado um gráfico de medianas e variações das primeiras medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes envolvidos no estudo sem diagnóstico de LRA pelo critério RIFLEp durante a internação na UTIP e nos pacientes classificados segundo o critério RIFLEp como R, I e F ($p < 0,001$).

Figura 28 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da primeira medida de cistatina C em pacientes sem lesão renal aguda (LRA), com classificação RIFLEp *Risk* (R), *Injury* (I) e *Failure* (F).

4.10 Cistatina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Dos 122 pacientes envolvidos no estudo da cistatina C, 30 pacientes foram submetidos a cirurgia cardíaca, sendo 27 cirurgias com CEC.

De acordo com o critério RIFLEp, 17 (56,6%) pacientes foram diagnosticados com LRA durante a internação na UTIP, sendo este diagnóstico realizado antes da internação em 1 paciente, no primeiro dia de internação em 15 pacientes e no terceiro dia de internação em 1 paciente.

A mediana de idade em meses dos pacientes com LRA foi de 3,6 (variação de 0,03 a 45,93) e dos pacientes sem LRA foi de 24,8 (variação de 4,93 a 180,7) ($p<0,001$).

Quanto ao sexo, não houve diferença significativa entre os grupos com LRA e sem LRA, sendo 8 (47%) pacientes do sexo masculino no grupo com LRA e 9 (69,2%) pacientes do sexo masculino no grupo sem LRA ($p=0,28$).

A mediana do tempo de CEC em minutos no grupo com LRA foi de 115 (variação de 0 a 350) e a mediana no grupo sem LRA foi de 80 (variação de 0 a 330) ($p=0,03$).

A mediana da classificação RACHS-1 no grupo com LRA foi de 3 (variação de 2 a 4) e no grupo sem LRA foi de 2 (variação de 1 a 3) ($p<0,001$).

Dos 17 pacientes com LRA, 5 (29,4%) pacientes foram classificados como R, 4 (23,5%) pacientes foram classificados como I e 8 (47%) pacientes foram classificados como F.

As variações das medidas de cistatina C estão detalhadas na Tabela 31.

Tabela 31 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem lesão renal aguda.

	Lesão renal aguda (n=17)	Sem lesão renal aguda (n=13)	Valor de p
Cistatina C pré-operatória (mg/l)	1,38 (0,56 - 1,50) n=5		
Cistatina C 1PO (mg/l)	0,82 (0,46-1,5) n=14	0,54 (0,34-0,73) n=12	< 0,001
Cistatina C 2PO (mg/l)	0,91 (0,47-1,81) n=11	0,55 (0,39-0,71) n=9	0,008
Creatinina sérica pré-operatória (mg/dl)	0,60 (0,40 - 1,80) n=6		
Creatinina sérica 1PO (mg/dl)	0,50 (0,30 - 1,50) n=17	0,40 (0,20 - 1,10) n=13	0,84
Creatinina sérica 2PO (mg/dl)	0,40 (0,20 - 1,10) n=16	0,30 (0,20 - 1,00) n=12	0,89

Valores expressos em mediana (variação). Legenda: Cistatina C 1PO - medida de cistatina C no primeiro dia após a cirurgia, Cistatina C 2PO - medida de cistatina C no segundo dia após a cirurgia, Creatinina sérica 1PO - medida de creatinina sérica no primeiro dia após a cirurgia, Creatinina sérica 2PO - medida de creatinina sérica no segundo dia após a cirurgia.

As medidas de cistatina C foram significativamente maiores em pacientes com LRA no primeiro e no segundo dia após a cirurgia, enquanto que as medidas de creatinina sérica não foram significativamente diferentes.

4.11 Correlação entre *clearance* de creatinina medido e *clearance* de creatinina estimado

Em 111 dos 122 pacientes envolvidos no estudo da cistatina C, houve medida do *clearance* de creatinina no primeiro dia de internação. Em 47 pacientes, houve medida do *clearance* de creatinina também no segundo dia de internação. A mediana do *clearance* de creatinina medido em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na UTIP foi de 90,7 (variação de 0,4 a 374) e no segundo dia de internação foi de 68,7 (variação de 0,16 a 298).

Dos 111 pacientes com *clearance* de creatinina medido no primeiro dia de internação, 46 pacientes apresentaram LRA segundo o critério RIFLEp. A mediana do *clearance* de creatinina medido em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na UTIP no grupo com LRA foi de 44,55 (variação de 0,4 a 270) e no grupo sem LRA foi de 121 (variação de 40,7 a 374) ($p<0,001$).

Dos 47 pacientes com *clearance* de creatinina medido no segundo dia de internação, 24 pacientes apresentaram LRA segundo o critério RIFLEp. A mediana do *clearance* de creatinina medido em ml/min/1,73m^2 no segundo dia de internação na UTIP no grupo com LRA foi de 32,95 (variação de 0,16 a 209) e no grupo sem LRA foi de 125,3 (variação de 27,3 a 298) ($p<0,001$).

Em relação ao *clearance* de creatinina estimado, a mediana em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na UTIP foi de 103 (variação de 11 a 335) e no segundo dia de internação foi de 110 (variação de 12 a 409). A mediana do *clearance* de creatinina estimado em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na UTIP no grupo com LRA foi de 59,85

(variação de 11 a 335) e no grupo sem LRA foi de 116,8 (variação de 56,7 a 247,5) ($p < 0,001$). A mediana do *clearance* de creatinina estimado em ml/min/1,73m^2 no segundo dia de internação na UTIP no grupo com LRA foi de 47,6 (variação de 9,5 a 220) e no grupo sem LRA foi de 128,3 (variação de 56,7 a 409) ($p < 0,001$).

Houve correlação positiva significativa entre o *clearance* de creatinina medido e o *clearance* de creatinina estimado no primeiro e no segundo dia de internação na UTIP (Figuras 29 e 30).

Figura 29 - Correlação entre o *clearance* de creatinina medido e o *clearance* de creatinina estimado em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Figura 30 - Correlação entre o *clearance* de creatinina medido e o *clearance* de creatinina estimado em ml/min/1,73m² no segundo dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

4.12 Correlações entre cistatina C, *clearance* de creatinina medido e idade

Na comparação entre os grupos com LRA (n=46) e sem LRA (n=65) em relação ao *clearance* de creatinina medido, *clearance* de creatinina estimado, medidas de creatinina sérica e cistatina C no primeiro dia de internação na UTIP, observou-se diferença significativa entre os grupos, exceto para a creatinina sérica (Tabela 32).

Tabela 32 - Comparações entre grupos com e sem lesão renal aguda no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

	Lesão renal aguda (n=46)	Sem lesão renal aguda (n=65)	Valor de p
<i>Clearance</i> de creatinina medido (ml/min/1,73m ²)	44,55 (0,40 - 270,00)	121 (40,70 - 374,00)	< 0,001
<i>Clearance</i> de creatinina estimado (ml/min/1,73m ²)	59,85 (11,00 - 335,00)	116,80 (56,70 - 247,50)	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 1,00)	0,19
Cistatina C (mg/l)	0,78 (0,32 - 3,47)	0,51 (0,30 - 1,04)	< 0,001

Valores expressos em mediana (variação).

Na análise da correlação entre 111 medidas de cistatina C e *clearance* de creatinina medido no primeiro dia de internação na UTIP o coeficiente de Spearman (r) encontrado foi de -0,55 (IC95% -0,67 a -0,40) ($p < 0,001$) (Figura 31).

Figura 31 - Correlação entre o *clearance* de creatinina medido (ml/min/1,73m^2) e a cistatina C (mg/l) no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Na análise da correlação entre 45 medidas de cistatina C e *clearance* de creatinina medido no segundo dia de internação na UTIP o coeficiente de Spearman (r) encontrado foi de -0,76 (IC95% -0,86 a -0,60) ($p < 0,001$).

Na análise da correlação entre a creatinina sérica e a idade de pacientes sem disfunção renal ($n=65$), com *clearance* de creatinina medido $> 75\text{ml/min/1,73m}^2$, observou-se correlação significativa, sendo o coeficiente de correlação de Spearman ($r = 0,75$ (IC95% 0,61 - 0,84) ($p < 0,001$)) (Figura 32).

Figura 32 - Correlação entre creatinina sérica (mg/dl) e idade em meses dos pacientes sem disfunção renal.

Na análise da correlação entre a cistatina C e a idade de pacientes sem disfunção renal ($n=65$), com *clearance* de creatinina medido $> 75\text{ml/min/1,73m}^2$, não se observou correlação significativa, sendo o coeficiente de correlação de Spearman ($r = 0,10$ (IC95% $-0,14 - +0,34$) ($p=0,39$) (Figura 33).

Figura 33 - Correlação entre cistatina C (mg/l) e idade em meses dos pacientes sem disfunção renal.

4.13 Curva ROC e valores de eficiência diagnóstica de cistatina C e creatinina sérica

Foi construída a curva ROC para avaliação e comparação do desempenho da cistatina C com a creatinina sérica como biomarcadores de LRA, considerando como disfunção renal *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$ (Figura 34) (Tabelas 33 e 34). A AUC (*area under the curve*) para a cistatina C foi de 0,77 e para a creatinina sérica foi de 0,65.

Figura 34 - Curva ROC para diagnosticar CC medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$.

Legenda: AUC - *area under the curve*.

Tabela 33 - Resultados da curva ROC da cistatina C para diagnóstico de *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$.

Cistatina C (mg/l)	Sensibilidade	Especificidade
0,30	1,00	0,00
0,32	1,00	0,02
0,33	1,00	0,03
0,34	1,00	0,05
0,35	1,00	0,06
0,36	1,00	0,08
0,37	1,00	0,09
0,38	0,98	0,09
0,40	0,96	0,09
0,40	0,96	0,09
0,40	0,96	0,09
0,41	0,93	0,12
0,42	0,93	0,13
0,42	0,93	0,13
0,43	0,93	0,16
0,43	0,93	0,16
0,43	0,93	0,16
0,44	0,91	0,19
0,44	0,91	0,19
0,44	0,91	0,19
0,44	0,91	0,19
0,44	0,91	0,19
0,45	0,86	0,24
0,45	0,86	0,24
0,45	0,86	0,24
0,45	0,86	0,24
0,45	0,86	0,24
0,46	0,84	0,30
0,46	0,84	0,30
0,46	0,84	0,30
0,46	0,84	0,30
0,47	0,82	0,34
0,47	0,82	0,34
0,47	0,82	0,34
0,47	0,82	0,34
0,48	0,82	0,40
0,48	0,82	0,40
0,48	0,82	0,40
0,50	0,82	0,45
0,50	0,82	0,45
0,51	0,82	0,48
0,51	0,82	0,48
0,51	0,82	0,48
0,51	0,82	0,48
0,51	0,82	0,48
0,53	0,80	0,54
0,54	0,80	0,55
0,54	0,80	0,55

Cistatina C (mg/l)	Sensibilidade	Especificidade
0,54	0,80	0,55
0,54	0,80	0,55
0,54	0,80	0,55
0,54	0,80	0,55
0,54	0,80	0,55
0,55	0,73	0,61
0,55	0,73	0,61
0,56	0,73	0,64
0,57	0,73	0,66
0,57	0,73	0,66
0,58	0,73	0,69
0,59	0,73	0,70
0,59	0,73	0,70
0,60	0,73	0,73
0,61	0,73	0,75
0,62	0,73	0,76
0,63	0,71	0,76
0,64	0,71	0,78
0,64	0,71	0,78
0,65	0,68	0,79
0,66	0,68	0,81
0,66	0,68	0,81
0,67	0,66	0,82
0,67	0,66	0,82
0,67	0,66	0,82
0,69	0,64	0,85
0,70	0,64	0,87
0,71	0,64	0,88
0,71	0,64	0,88
0,71	0,64	0,88
0,71	0,64	0,88
0,72	0,57	0,90
0,73	0,55	0,90
0,74	0,52	0,90
0,78	0,52	0,91
0,78	0,52	0,91
0,79	0,52	0,94
0,79	0,52	0,94
0,83	0,48	0,94
0,85	0,46	0,94
0,89	0,43	0,94
0,90	0,43	0,96
0,90	0,43	0,96
0,94	0,39	0,96
0,94	0,39	0,96
0,94	0,39	0,96
0,95	0,34	0,97
1,04	0,32	0,97
1,05	0,32	0,99
1,05	0,32	0,99
1,07	0,27	0,99

Cistatina C (mg/l)	Sensibilidade	Especificidade
1,14	0,25	0,99
1,38	0,23	0,99
1,38	0,23	0,99
1,39	0,18	0,99
1,39	0,18	0,99
1,50	0,14	0,99
1,62	0,14	1,00
1,64	0,11	1,00
1,83	0,09	1,00
3,04	0,07	1,00
3,06	0,05	1,00
3,47	0,02	1,00

Tabela 34 - Resultados da curva ROC da creatinina sérica para diagnóstico de *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$.

[illegible]

[illegible]

Creatinina sérica (mg/dl)		
	Sensibilidade	Especificidade
0,60	0,50	0,61
0,60	0,50	0,61
0,60	0,50	0,61
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,70	0,34	0,82
0,80	0,27	0,90
0,80	0,27	0,90
0,80	0,27	0,90
0,90	0,27	0,94
0,90	0,27	0,94
0,90	0,27	0,94
1,00	0,25	0,97
1,00	0,25	0,97
1,00	0,25	0,97
1,00	0,25	0,97
1,00	0,25	0,97
1,00	0,25	0,97
1,10	0,16	1,00
1,20	0,14	1,00
1,30	0,11	1,00
1,50	0,09	1,00
1,50	0,09	1,00
1,60	0,05	1,00
2,10	0,02	1,00

Em relação à eficiência diagnóstica, estão detalhados os valores de *cut-off*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C na Tabela 35.

Tabela 35 - Valores de *cut-off*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C.

<i>Cut-off</i>	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Valor Preditivo Positivo (IC95%)	Valor Preditivo Negativo (IC95%)	Razão de Verossimilhança+ (IC95%)
Cistatina C (0,60mg/l)	0,73 (0,60; 0,85)	0,73 (0,61; 0,83)	0,64 (0,52; 0,76)	0,80 (0,72; 0,88)	2,71 (1,75; 4,18)
Creatinina sérica (0,50mg/dl)	0,75 (0,59; 0,86)	0,48 (0,36; 0,60)	0,49 (0,38; 0,59)	0,74 (0,64; 0,85)	1,44 (1,08; 1,91)

Legenda: IC95% - intervalo de confiança de 95%.

Para cada variável, o nível de *cut-off* com melhores sensibilidade e especificidade foi escolhido. O desempenho da cistatina C foi melhor do que o da creatinina sérica em relação aos valores de eficiência diagnóstica.

5 DISCUSSÃO

5.1 Dados epidemiológicos

A incidência de LRA na UTIP é variável e depende tanto do critério utilizado quanto da população estudada. No nosso estudo, a incidência de LRA encontrada foi de 45,4% em uma população heterogênea composta inclusive por pacientes cardiopatas em PO de cirurgia cardíaca (18,3%). Akcan-Arikan *et al* encontraram incidência de 82% na população dependente de ventilação mecânica, Plötz *et al* encontraram incidência de 58%, Soler *et al* encontraram incidência de 27,4%, Freire *et al* encontraram incidência de 30,6%, Bresolin *et al* encontraram incidência de 46% e Polo *et al* encontraram incidência de 40,6% na população total de pacientes da UTIP, independente do uso de ventilação mecânica e suporte inotrópico, de acordo com o critério RIFLEp (AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013). Em estudo retrospectivo, Schneider *et al* encontraram incidência de 10%, mas utilizaram o critério RIFLE para adultos, menos sensível do que o RIFLEp na população pediátrica (SCHNEIDER, 2010).

No presente estudo, a prevalência de LRA em pacientes do sexo feminino foi maior. Esse achado não é descrito na literatura. O perfil dos pacientes com LRA foi de pacientes mais jovens, com peso e estatura menores em relação ao grupo de pacientes sem LRA. Esse achado é consistente com estudos observacionais publicados recentemente (SCHNEIDER, 2010; BASU, 2011; BRESOLIN, 2013; SOLER, 2013). Este achado pode ser justificado pelas características fisiológicas de neonatos e lactentes, que os colocam sob risco aumentado para o desenvolvimento de LRA (BRESOLIN, 2013). A prevalência de subnutrição proteico-calórica, definida como peso abaixo do p3 na curva de peso para idade, foi maior no grupo de pacientes com LRA em nosso estudo. Este é um achado relativamente inédito. Morgan *et al*, em estudo retrospectivo

envolvendo pacientes no período neonatal submetidos a cirurgia cardíaca, demonstraram que os pacientes com LRA tinham z-escore para estatura mais baixo após 2 anos de seguimento (MORGAN, 2013). Há evidências de que hipoalbuminemia seja fator de risco para mortalidade associada a LRA em pacientes pediátricos (WILLIAMS, 2002).

Observou-se associação entre maior escore PRISM na admissão e LRA. Esse achado também é compatível com estudos publicados recentemente (BAILEY, 2007; PALMIERI, 2009; ALKANDARI, 2011; BRESOLIN, 2013).

O *clearance* de creatinina estimado na alta da UTIP dos pacientes sobreviventes que apresentaram LRA durante a internação foi significativamente mais baixo do que dos pacientes que não apresentaram LRA. Nossos dados corroboram os resultados publicados na literatura e reforçam a importância do seguimento em longo-prazo dos pacientes que apresentam LRA durante internação na UTIP. Alkandari *et al* mostraram em estudo retrospectivo realizado com pacientes pediátricos gravemente doentes que aproximadamente 1/5 das crianças recebe alta da UTIP com creatinina sérica alterada (ALKANDARI, 2011). Askenazi *et al* realizaram estudo de coorte para análise da sobrevida e sequelas renais em 3 a 5 anos de crianças com LRA que receberam alta hospitalar e concluíram que após um episódio de LRA existe alta incidência de óbito e lesões renais a longo prazo (ASKENAZI, 2006). Estudos realizados em neonatos e pacientes pediátricos submetidos a TMO também já demonstraram o papel da LRA como fator preditor de doença renal crônica (ANDREOLI, 2009). Estudos realizados em adultos também já mostraram que o diagnóstico de LRA é um preditor significativo de mortalidade após a alta hospitalar e doença renal crônica (MURUGAN, 2011).

Em relação aos diagnósticos dos pacientes nesta coorte, PO de cirurgia cardíaca não foi associado a LRA, embora internação na UTIP por causa cardíaca tenha sido associada a LRA e o motivo mais comum de internação (23,5%) na UTIP em relação a outros diagnósticos.

Antecedente de prematuridade foi associado a LRA em nossa coorte, pois, nas 8 internações de pacientes com antecedente de prematuridade, houve diagnóstico de LRA em todas elas. Parece que a prematuridade é fator de risco tanto para LRA quanto doença renal crônica, já que a glomerulogênese pode ser afetada pelo ambiente extrauterino (LOZA, 2006; ASKENAZI, 2009; DUZOVA, 2010).

Presença de sepse, sepse grave ou choque séptico durante a internação também foi associada a LRA. Freire *et al* encontraram risco 3 vezes maior de desenvolver LRA em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse (FREIRE, 2010). Alkandari *et al* encontraram risco 1,9 vezes maior de desenvolver LRA em pacientes com infecção documentada (ALKANDARI, 2011). Plötz *et al* também encontraram associação entre sepse e LRA em estudo retrospectivo (PLÖTZ, 2008). Palmieri *et al* observaram associação entre sepse, choque séptico e LRA classificação I e F em pacientes pediátricos queimados (PALMIERI, 2009).

Tanto a necessidade quanto a duração de ventilação mecânica invasiva e ventilação não-invasiva foram maiores no grupo de pacientes com LRA. Sabe-se que o paciente com LRA tem maior risco de desenvolver edema pulmonar secundário a sobrecarga de volume, porém, essa não parece ser a única razão para essa associação à maior necessidade de ventilação mecânica invasiva, pois, existem evidências de estudos em modelos animais de que a LRA induz um processo inflamatório que parece provocar repercussões negativas em outros órgãos (ASKENAZI, 2009). A necessidade e duração de ventilação mecânica invasiva maiores em pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA é bem descrita na literatura (BAILEY, 2007; BASU, 2011; POLO, 2013; FREIRE, 2010; ALKANDARI, 2011; BRESOLIN, 2013). A associação entre ventilação não-invasiva (maiores necessidade e duração) e LRA não foi descrita em nenhum estudo observacional publicado recentemente em pacientes pediátricos gravemente doentes.

Em nosso estudo, houve associação entre LRA, maior escore inotrópico e maior número de pacientes que usaram drogas vasoativas. A maior prevalência do uso de drogas vasoativas em pacientes com LRA é um achado consistente com outros estudos epidemiológicos (FREIRE 2010; BRESOLIN, 2013). A associação com maior escore inotrópico é bem descrita em pacientes pediátricos com LRA submetidos a cirurgia cardíaca, mas não foi descrita em estudos que envolvem outras populações de pacientes da UTIP (AYDIN, 2012; RICCI, 2013; BASU, 2013; MORGAN, 2013).

O registro de hipotensão arterial sistêmica caracterizada por pressão arterial sistólica $< p5$ para idade foi significativamente maior em pacientes que apresentaram LRA em nosso estudo. Bailey *et al* e Villanueva *et al*, em estudos prospectivos, descreveram hipotensão arterial como fator de risco associado a LRA (BAILEY, 2007, VILLANUEVA, 2004).

Em nosso estudo, houve associação entre maior PIA e LRA. A disfunção renal secundária a aumento da PIA resulta da diminuição do débito cardíaco, compressão direta dos vasos renais e do parênquima renal com diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento da resistência vascular renal e redistribuição do fluxo sanguíneo renal do córtex para a medula (CARLOTTI, 2009). Essa associação entre PIA aumentada e LRA já foi descrita por Palmieri *et al* em estudo realizado em pacientes pediátricos com queimaduras graves ($>10\%$ de superfície corporal queimada) (PALMIERI, 2009).

Tanto o tempo de internação na UTIP quanto a taxa de mortalidade foram maiores em pacientes com LRA. Essa associação entre disfunção renal e piores desfechos clínicos é bem descrita em vários estudos realizados tanto em adultos quanto em crianças independente do critério utilizado para LRA (CHERTOW, 2005; BAILEY, 2007; AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; ÖZÇAKAR, 2009; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; BASU, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013).

Entre os pacientes que foram a óbito na UTIP, 86,6% apresentaram LRA em algum momento da internação. O perfil dos pacientes que foram a óbito é de pacientes bem mais jovens do que os sobreviventes, que apresentaram maior necessidade de ventilação mecânica invasiva, com escores PRISM e PELOD significativamente maiores. Um pouco mais que a metade (53,3%) destes pacientes apresentaram sepse, sepse grave ou choque séptico durante a internação, sendo que choque séptico foi a causa do óbito em 26,6% dos pacientes. Dos pacientes que foram a óbito, 2 necessitaram de DP. Em geral, a mortalidade de nossos pacientes não foi associada a causas renais, o que também está de acordo com a literatura, que mostra que a mortalidade se associa mais à doença de base e à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (WILLIAMS, 2002), embora evidências recentes sugiram que os rins lesados promovam disfunção em órgãos distantes, em decorrência de alteração dos leucócitos, aumento da produção de citocinas e distúrbios do metabolismo de óxido nítrico associados à lesão do epitélio tubular renal (PALADINO, 2009). No presente estudo, 5 pacientes com LRA foram submetidos a necropsia, sendo que não observaram-se alterações renais macroscópicas em 2 pacientes. Em 1 paciente, observou-se o padrão de "rins de choque", com palidez cortical e congestão medular. Em 1 paciente, na avaliação microscópica havia padrão de necrose tubular aguda e em 1 paciente havia infiltrado inflamatório misto compatível com pielonefrite aguda. A correlação entre dados clínicos e achados anatomopatológicos não é descrita em estudos epidemiológicos de pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA.

5.2 Dados dos pacientes com LRA

A maioria (72,1%) dos casos de LRA foi classificada como do tipo renal, com lesão renal intrínseca, seguidos pelos casos classificados como do tipo pré-renal (25,3%) e do tipo pós-renal (2,5%). Esse achado é compatível com a literatura, já que a população de pacientes

pediátricos gravemente doentes tem maior risco de desenvolver lesões renais secundárias a insulto hipóxico-isquêmico, sepse e uso de drogas nefrotóxicas (ANDREOLI, 2009; DUZOVA, 2010).

A LRA foi diagnosticada antes ou no primeiro dia de internação na UTIP em 75,9% dos pacientes. A pior classificação RIFLEp também foi alcançada no primeiro dia de internação na maioria (59,4%) dos pacientes. Esse padrão epidemiológico é descrito em vários estudos observacionais realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes, o que reforça a ideia da pesquisa de fatores de risco associados a LRA (clínicos e bioquímicos) em pacientes antes da admissão na UTIP (BAILEY, 2007; AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013). Ressalta-se que o nadir da pressão arterial sistólica e o pico do escore PELOD ocorreram nos 2 primeiros dias de internação na UTIP em mais da metade dos pacientes com LRA.

Em relação à pior classificação RIFLEp, 36,7% dos pacientes com LRA foram classificados como F, 34,1% foram classificados como R e 29,1% foram classificados como I. Esse achado reflete a gravidade dos pacientes da coorte estudada. No estudo de Akcan-Arikan *et al*, que envolveu pacientes internados na UTIP e em ventilação mecânica, a classificação F também foi a principal classificação encontrada em pacientes com LRA (AKCAN-ARIKAN, 2007). Em estudos mais recentes, que envolveram toda a população de pacientes internados na UTIP, a principal classificação encontrada foi a R ou R e I (PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013).

Em relação ao tratamento, 9 (11,3%) pacientes foram submetidos a diálise, sendo DP a modalidade de escolha para todos estes pacientes. Devido ao mau funcionamento do cateter de Tenckhoff, 1 paciente foi submetido também a HD intermitente. A principal indicação de terapia de substituição renal foi sobrecarga cardiovascular e a grande maioria (88,8%) destes pacientes tinha classificação RIFLEp F. O desfecho foi óbito em 2/9 (22,2%) dos pacientes,

dado que não foi significativo na comparação entre os pacientes com LRA submetidos a tratamento conservador. Complicação relacionada à DP foi o motivo do óbito de um dos pacientes. O grupo de pacientes submetidos a diálise era formado principalmente por pacientes com cardiopatia (66,6%).

A frequência de realização de terapia de substituição renal em pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA variou entre 8,9% e 16,6% nos estudos publicados recentemente, sendo a maioria dos pacientes submetidos a diálise classificados como F segundo o critério RIFLEp em todos os estudos (AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; BRESOLIN, 2013). No estudo de Plötz *et al*, sobrecarga cardiovascular também foi a indicação de diálise em todos os pacientes (PLÖTZ, 2008). Duzova *et al*, em estudo multicêntrico realizado em centros de nefrologia pediátrica, encontraram frequência de realização de diálise em 30,3% de pacientes neonatos e em 33,6% de pacientes > 1 mês. Mais da metade (59,2%) destes pacientes foram submetidos a DP e foram predominantemente classificados segundo o critério RIFLEp como F. A presença de classificação F associou-se à necessidade de terapia de substituição renal, mas não se associou à mortalidade (DUZOVA, 2010).

A DP é a modalidade de substituição renal mais universalmente disponível para pacientes pediátricos. É uma terapia utilizada desde a década de 70, particularmente em lactentes jovens após cirurgia cardíaca, quando há instabilidade hemodinâmica, em pacientes com risco de sangramento e dificuldade de obtenção de acesso venoso. Entre as vantagens desta modalidade, estão a simplicidade técnica, o baixo custo e a ausência de necessidade de anticoagulação ou acesso venoso. É a técnica preferida em UTIPs, especialmente em países em desenvolvimento, podendo ser realizada até em pacientes prematuros com baixo peso (MEROUANI, 2012).

Na análise dos pacientes com LRA divididos pela classificação RIFLEp notou-se associação da gravidade da LRA com menor idade e menor peso dos pacientes, menor *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes, maior pico do escore inotrópico, maior pico de escore PELOD e maior tempo de internação na UTIP. O uso de ventilação mecânica invasiva foi significativamente mais frequente no grupo F em comparação com o grupo R e a presença de hipotensão arterial foi significativamente mais frequente também no grupo F em comparação com o grupo R. As medianas do pico de creatinina sérica e do menor *clearance* de creatinina estimado foram respectivamente maiores e menores conforme a gravidade da classificação RIFLEp. Em relação os diagnósticos de admissão, nos 3 grupos, assim como na coorte total, predominaram pacientes internados por problemas cardíacos ou respiratórios. É válido notar que quase metade (48,2%) dos pacientes com cardiopatia e LRA foram classificados como F. Nos estudos publicados que utilizaram o critério RIFLEp para classificação de pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA, não há descrição de associação da gravidade da classificação com idade, escore PELOD ou escore inotrópico.

Soler *et al* descreveram associação entre classificação RIFLEp I ou F e maior tempo de internação na UTIP (SOLER, 2013). Bresolin *et al* descreveram associação entre gravidade da classificação RIFLEp e maior tempo de internação tanto na UTIP quanto hospitalar (BRESOLIN, 2013). Alkandari *et al*, encontraram associação entre maior tempo de internação na UTIP, maior medida de creatinina sérica na alta dos sobreviventes e gravidade da LRA segundo a classificação AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) (ALKANDARI, 2011). Schneider *et al* encontraram associação entre maior tempo de internação na UTIP e classificação RIFLE I ou F (SCHNEIDER, 2010).

A maioria (84,6%) dos pacientes com LRA que foram a óbito tinham classificação RIFLEp I ou F. Na comparação entre óbitos e sobreviventes do grupo com LRA, foi significativa a diferença entre os grupos em relação ao escore PRISM, escore PELOD,

hipotensão arterial e antecedente de prematuridade. Vários fatores de risco, nem sempre de maneira consistente, de mortalidade associada a LRA já foram descritos na literatura: idade menor, prematuridade, doenças extrarrenais, choque séptico, disfunção de múltiplos órgãos, oligúria, uso de drogas vasopressoras, necessidade de ventilação mecânica, hipotensão, necessidade de diálise e sobrecarga hídrica (DUZOVA, 2010). Loza *et al* encontraram idade menor e presença de sepse como fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com LRA (LOZA, 2006). Williams *et al*, em estudo retrospectivo que comparou dados de pacientes pediátricos com LRA de 2 décadas, encontraram idade < 1 ano, hipoalbuminemia e número de órgãos em disfunção como fatores de risco associados a mortalidade em pacientes com LRA (WILLIAMS, 2002). No estudo de Alkandari *et al*, os fatores de risco associados a mortalidade na UTIP além de LRA, foram maior escore PRISM, necessidade de ventilação mecânica invasiva e infecção documentada (ALKANDARI, 2011). Duzova *et al* encontraram a necessidade de ventilação mecânica invasiva como o fator preditivo mais forte de mortalidade em pacientes pediátricos com LRA de todas as idades e prematuridade como fator de risco associado a mortalidade em pacientes < 1 mês (DUZOVA, 2010). A associação entre maior gravidade da LRA e maior mortalidade já foi descrita em alguns estudos observacionais (PALMIERI, 2009; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013). Outro fator de risco independente associado a mortalidade em pacientes pediátricos com LRA, não avaliado neste estudo, é o balanço hídrico positivo acumulado (DUZOVA, 2010; MEROUANI, 2012). Goldstein *et al* chegaram a essa conclusão em estudo realizado em pacientes pediátricos com síndrome da disfunção de múltiplos órgãos em terapia de substituição renal (GOLDSTEIN, 2005). A sobrecarga de volume acumulada como sinal precoce de disfunção renal é um conceito emergente na literatura (SOLER, 2013).

Entre os pacientes com LRA que sobreviveram, 41% receberam alta da UTIP ainda com algum grau de disfunção renal segundo a classificação RIFLEp. Conforme já foi discutido anteriormente, há evidências de que a LRA seja fator de risco para o desenvolvimento de sequelas renais crônicas em crianças, sendo recomendável realizar o seguimento da função renal a longo prazo em pacientes que sobreviveram a episódios de LRA (GOLDSTEIN, 2012).

5.3 Dados dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

A LRA é uma das complicações mais frequentes e graves do PO de cirurgias cardíacas, em geral causada por hipoxemia, inflamação sistêmica, alteração do fluxo sanguíneo renal, síndrome do baixo débito cardíaco no pós-operatório e autorregulação diminuída (RICCI, 2013; ALABBAS, 2013).

A incidência de LRA em nosso estudo no grupo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foi de 56,5%. Li *et al* encontraram incidência de 42% em coorte de pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca (LI, 2011). Alabbas *et al* encontraram incidência de 62% em estudo retrospectivo envolvendo pacientes no período neonatal (ALABBAS, 2013). Blinder *et al* encontraram incidência de 52% em estudo retrospectivo envolvendo pacientes < 90 dias (BLINDER, 2012). Morgan *et al* encontraram incidência de 64% em estudo prospectivo envolvendo pacientes no período neonatal (MORGAN, 2013). Aydin *et al* encontraram incidência de 51% em estudo retrospectivo (AYDIN, 2012). Ricci *et al* encontraram incidência de 56% em estudo prospectivo envolvendo pacientes < 1 ano (RICCI, 2013). Zappitelli *et al* encontraram incidência de 36% em estudo retrospectivo (ZAPPITELLI, 2009). Dos Santos *et al* encontraram incidência de 45% em estudo realizado no Brasil (DOS SANTOS, 2013).

O diagnóstico de LRA foi feito no pré-operatório ou no primeiro dia após a cirurgia em quase 95% dos pacientes de nosso estudo. Em 55% dos pacientes com LRA, o pico de creatinina sérica aconteceu no pré-operatório ou no primeiro dia após a cirurgia. A maioria (83,3%) dos episódios de LRA foi classificada como do tipo renal, com lesão renal intrínseca e quase metade (44,4%) dos pacientes com LRA receberam classificação F segundo o critério RIFLEp. A observação do momento do diagnóstico de LRA no período perioperatório é consistente com a literatura (ZAPPITELLI, 2009; LI, 2011; AYDIN, 2012; MORGAN, 2013; ALABBAS, 2013). Neste período, o paciente frequentemente é exposto a hipotensão arterial, inflamação e drogas nefrotóxicas (RICCI, 2013).

Nos estudos de Zappitelli *et al* e Ricci *et al*, que usaram o critério RIFLEp, e no estudo de Ayudin *et al*, que usaram o critério RIFLE, a minoria dos pacientes com LRA foi classificada como F (ZAPPITELLI, 2009; AYDIN, 2012; RICCI, 2013).

Na análise univariável, houve associação significativa entre LRA e menores idade, peso e estatura, maior escore PRISM, menor *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes, menor *clearance* de creatinina estimado, maior tempo de CEC, maior necessidade de ventilação não-invasiva, maiores escore inotrópico e escore PELOD, maiores tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e tempo de internação na UTIP. A maioria (75%) dos pacientes no grupo total foi classificada como categoria 2 ou 3 segundo o escore RACHS-1. Todos os pacientes (n=6) com RACHS-1 categoria 4 apresentaram LRA. Os 2 óbitos aconteceram em pacientes com LRA.

Idade menor, complexidade da cirurgia, tempo de CEC prolongado e maior escore inotrópico são fatores de risco associados a LRA em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca bem reconhecidos (ZAPPITELLI, 2009; LI, 2011; BLINDER, 2012; AYDIN, 2012; ALABBAS, 2013; MORGAN, 2013; RICCI, 2013). No estudo de Morgan *et al*, menor idade gestacional também foi preditiva de LRA independente de outras variáveis (MORGAN,

2013). No nosso estudo, 4 pacientes com antecedente de prematuridade foram submetidos a cirurgia cardíaca e todos apresentaram LRA.

A associação da LRA em pacientes no PO de cirurgia cardíaca com desfechos clínicos negativos (duração de ventilação mecânica, necessidade de diálise, duração da internação e óbito) também é bem documentada na literatura (ZAPPITELLI, 2009; LI, 2011; BLINDER 2012; AYDIN, 2012; ALABBAS, 2013; MORGAN, 2013; RICCI, 2013).

A observação de que os pacientes que apresentaram LRA durante a internação recebem alta com *clearance* de creatinina estimado menor em relação aos que não apresentaram LRA reforça a importância da recomendação de seguimento da função renal a longo prazo em pacientes que já apresentaram episódios de LRA.

Indicou-se terapia dialítica para 4 (22,2%) pacientes com LRA por sobrecarga cardiovascular. Nos estudos publicados recentemente, houve variação da necessidade de diálise de 2% a 53% em pacientes pediátricos com LRA em PO de cirurgia cardíaca, sendo DP a modalidade mais frequentemente usada (ECHTEN, 2001; ZAPPITELLI, 2009; LI, 2011; BLINDER 2012; AYDIN, 2012; ALABBAS, 2013; RICCI, 2013).

A DP é considerada uma terapia ótima no manejo de pacientes pediátricos com LRA em PO de cirurgia cardíaca devido à facilidade de sua instituição, eficiência na retirada de líquidos, escassez de efeitos colaterais hemodinâmicos e presença de relativamente poucas complicações. Entre os fatores de risco associados à necessidade de diálise em crianças submetidas a cirurgia cardíaca, são descritos baixo peso corporal, cirurgias mais complexas, tempo de CEC prolongado, necessidade de ventilação mecânica no pré-operatório e síndrome do baixo débito cardíaco (CHAN, 2003). No nosso estudo, observou-se que metade dos pacientes em PO de cirurgia cardíaca submetidos a DP eram subnutridos.

5.4 Dados dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico

A sepse é um dos precipitantes mais comuns de LRA tanto em adultos quanto em crianças, e o desenvolvimento de LRA no contexto da sepse é um sinal de mau prognóstico. Juntas, as 2 doenças carregam uma mortalidade alta. Parece que a fisiopatologia da LRA relacionada à sepse é única e diferente da LRA por lesão isquêmica ou nefrotóxica (LOZA, 2006; BASU, 2011).

No nosso estudo, 56,7% dos pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico apresentaram LRA em algum momento durante a internação na UTIP. A classificação RIFLEp F foi a mais comum (39,4%) e 78,9% dos episódios foram classificados como tipo renal, com lesão intrínseca. No estudo de Duzova *et al*, lesão hipóxico-isquêmica e sepse foram as principais causas de LRA em todas as faixas etárias avaliadas (DUZOVA, 2010). Embora sepse seja uma condição prevalente no mundo inteiro, ainda há informações limitadas a respeito da LRA relacionada à sepse (ZARJOU, 2011).

No presente estudo, as variáveis significativamente associadas a LRA em pacientes sépticos na análise univariável foram: sexo feminino, idade, peso e estatura menores, maior escore PRISM, menor *clearance* de creatinina estimado na alta dos sobreviventes, uso de ventilação não-invasiva, menor *clearance* de creatinina estimado, uso de aminas vasoativas, hipotensão arterial, maior escore inotrópico, maior escore PELOD, maior pico de creatinina sérica, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva e ventilação não-invasiva, tempo de internação e necessidade de diálise. Dos 8 pacientes que foram a óbito, 7 apresentaram LRA. Indicou-se diálise por sobrecarga cardiovascular em 15,7% dos pacientes com LRA.

Plötz *et al*, em estudo retrospectivo, analisaram todas as crianças com choque séptico refratário a fluidos e dopamina internadas na UTIP e compararam o grupo que apresentou LRA dependente de diálise e pacientes sem necessidade de diálise. A incidência de falência

renal foi de 31,8% e a mortalidade foi significativamente mais alta em pacientes com LRA. A principal indicação de diálise foi oligúria persistente associada a sobrecarga cardiovascular (PLÖTZ, 2005).

5.5 Dados dos pacientes com antecedente de prematuridade

A nefrogênese normal em lactentes saudáveis a termo começa com 8 semanas de gestação e continua até 34 semanas de gestação, quando o número de néfrons, 1,6 a 2,4 milhões, aproxima-se do de um adulto. Dependendo do grau de prematuridade, a TFG melhora progressivamente dentro das primeiras semanas de vida. Em geral, a TFG em lactentes a termo e pré-termo é baixa e há uma grande distribuição de valores de creatinina sérica, que variam a depender da idade e do grau de prematuridade (ASKENAZI, 2009).

No nosso estudo, 7 pacientes tinham antecedente de prematuridade, sendo 1 deles internado 2 vezes na UTIP no período do estudo. Em 5 internações, a idade corrigida do paciente já ultrapassava 40 semanas (variação de 41 a 55 semanas) no momento da internação na UTIP. Em 3 internações, a idade corrigida do paciente no momento da internação na UTIP estava abaixo de 40 semanas, porém, acima de 36 semanas (variação de 36,5 a 37,5 semanas). Portanto, teoricamente, todos estes pacientes incluídos no estudo tinham nefrogênese completa. Os pacientes com antecedente de prematuridade incluídos no estudo tinham cardiopatias congênitas na grande maioria, 2 tinham síndromes genéticas associadas e 1 tinha má formação grave do SNC. Todos apresentaram LRA durante a internação, a maioria (62,5%) foi classificada como F e em metade das internações o desfecho foi óbito.

No estudo de Duzova *et al*, que utilizaram o critério RIFLEp para definir LRA, 42,2% dos pacientes no período neonatal com LRA eram prematuros. A mortalidade no grupo de

pacientes no período neonatal com LRA foi significativamente mais alta do que no grupo de pacientes > 1 mês (DUZOVA, 2010).

No total, incluindo pacientes sem antecedente de prematuridade, 11 (6,3%) pacientes incluídos no nosso estudo foram internados ainda no período neonatal. Todos apresentaram LRA segundo o critério RIFLEp, embora critérios baseados na medida de creatinina sérica possam ser problemáticos nestes pacientes. Neste estudo, nos pacientes que estavam na primeira semana de vida foi observada queda do *clearance* de creatinina estimado, portanto, eles foram incluídos no estudo como pacientes com LRA. Oligúria nas primeiras 24 h de vida pode ser aceitável. No estudo, nenhum dos pacientes incluídos tinha menos de 24 h de vida.

Parece que a incidência de LRA e a taxa de mortalidade em neonatos gravemente enfermos é maior do que em outras populações de pacientes gravemente doentes, mas, falta consenso quanto à melhor definição de LRA para ser aplicada nesta população. A pesquisa e a aplicação de novos biomarcadores de LRA será especialmente importante para pacientes desta faixa etária.

5.6 Evolução da creatinina sérica

Conforme padrão descrito em outros estudos observacionais realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes com LRA, o pico de creatinina sérica ocorreu nos primeiros 2 dias de internação na UTIP em mais da metade dos pacientes com LRA em nosso estudo (BAILEY, 2007; PLÖTZ, 2008; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011).

Em relação à diferença entre o pico de creatinina sérica e a creatinina sérica basal (medida em 71 pacientes), nos pacientes sem LRA não houve praticamente diferença, enquanto nos pacientes com LRA encontrou-se mediana da diferença de 0,3mg/dl. Em relação à diferença entre a creatinina sérica do fim da internação e a creatinina sérica basal, observou-

se diferença positiva nos pacientes com LRA e diferença negativa nos pacientes sem LRA, o que mostra que os pacientes do grupo com LRA não recuperam a função renal basal até a alta da UTIP.

Quanto à diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica do primeiro dia de internação na UTIP, quando a maioria dos pacientes com LRA é diagnosticada, a mediana foi 0 nos 2 grupos (LRA x Sem LRA), mas a variação foi significativamente diferente. Nenhum paciente do grupo sem LRA apresentou creatinina sérica final maior do que a creatinina sérica do primeiro dia de internação na UTIP. Quando analisamos essa diferença em pacientes sobreviventes nos grupos sem LRA, com LRA R, I e F, observou-se que assim como no grupo sem LRA, todos os pacientes do grupo R receberam alta da UTI com creatinina sérica final menor ou igual à creatinina sérica do primeiro dia de internação na UTIP, mas, tanto no grupo I quanto no grupo F cerca de 1/3 dos pacientes recebeu alta da UTIP com creatinina sérica final maior do que a creatinina sérica do primeiro dia de internação.

Alkandari *et al* observaram que aproximadamente 25% dos pacientes que sobreviveram tinham a última medida de creatinina sérica na UTIP maior ou igual a 25% em relação à creatinina sérica basal e que a porcentagem da diferença entre a creatinina sérica final e a creatinina sérica basal aumentou gradativamente conforme a gravidade da LRA. Esses pacientes, que saem da UTIP com creatinina sérica acima da creatinina sérica basal, podem ser os de maior risco para sequelas renais a longo prazo, o que deveria ser confirmado em estudos prospectivos (ALKANDARI, 2011).

No nosso estudo, entre os pacientes com LRA que sobreviveram, com medida de creatinina sérica basal (n=32), 20 (62,5%) pacientes receberam alta da UTI com creatinina sérica final maior ou igual a 20% em relação à creatinina sérica basal.

5.7 Fatores de risco para lesão renal aguda

Na análise dos fatores de risco para LRA, foram encontrados riscos relativos significativos em relação às variáveis: idade menor ou igual a 12 meses, sexo feminino, PRISM menor ou igual a 6, hipotensão arterial, presença de sepse, sepse grave ou choque séptico, PIA maior ou igual a 8 mmHg e subnutrição proteico-calórica. Os maiores riscos relativos encontrados foram em relação à idade e PRISM maior do que 10. Idade, PRISM, hipotensão arterial e sepse são fatores de risco para LRA bem descritos na literatura (VILLANUEVA, 2004; BAILEY, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; ALKANDARI, 2011; BRESOLIN, 2013; SOLER, 2013).

A razão pela qual a idade é fator de risco para LRA não é completamente esclarecida. Embora recém-nascidos a termo geralmente já tenham completado a nefrogênese, a TFG máxima não é atingida até os 2 anos de idade. Portanto, crianças menores de 2 anos podem ser mais susceptíveis a insultos isquêmicos e inflamatórios (LI, 2011).

Subnutrição proteico-calórica não foi descrita como fator de risco para LRA em nenhum dos estudos observacionais recentes realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes. Talvez a presença de hipoalbuminemia e menor pressão oncótica intravascular nestes pacientes favoreçam o estado de hipovolemia e consequentemente menor fluxo sanguíneo renal. Neste estudo, observou-se que os pacientes desnutridos com LRA classificação F ou I apresentavam medidas de albumina sérica significativamente menores em relação aos pacientes com classificação R e sem LRA. Como a creatinina sérica é influenciada pela massa muscular, a identificação de novos marcadores de disfunção renal neste grupo de pacientes vai ser fundamental para aumentar a sensibilidade diagnóstica.

A PIA foi avaliada em estudo envolvendo pacientes pediátricos com queimaduras extensas e o desenvolvimento de síndrome de compartimento abdominal foi associado a LRA

classificação I e F (PALMIERI, 2009). PIA maior ou igual a 12 mmHg parece ser associada a LRA em pacientes adultos e PIA sustentada maior do que 20 mmHg associa-se a LRA em aproximadamente 30% dos casos (DENNEN, 2010). Conforme observou-se neste estudo, no paciente pediátrico, a PIA maior ou igual a 8 mmHg já mostrou ser fator de risco relevante para LRA.

Em relação aos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, idade menor ou igual a 12 meses, hipotensão arterial e tempo de CEC maior do que 120 minutos foram os fatores de risco que atingiram significância. Estes são fatores de risco bem descritos na literatura (ZAPPITELLI, 2009; LI, 2011; AYDIN, 2012; BLINDER, 2012; RICCI, 2013; MORGAN, 2013; ALABBAS, 2013). As causas da disfunção renal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca são multifatoriais. A CEC é considerada um dos principais fatores relacionados ao dano renal. O fluxo não pulsátil, não fisiológico, a ativação da cascata inflamatória e as anormalidades relacionadas à coagulação podem ser razões para as alterações da função renal. Há evidências de que após 90 minutos de CEC já existe aumento da concentração urinária de marcadores de lesão renal indicando necrose tubular (BOLDT, 2003).

No grupo de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico, idade menor ou igual a 12 meses, sexo feminino, hipotensão arterial e subnutrição proteico-calórica apresentaram riscos relativos para LRA significantes.

Quando analisados os fatores de risco para LRA classificação R em relação ao grupo sem LRA, nenhuma das variáveis mostrou significância, mas, são análises realizadas com número menor de pacientes. Para a classificação I, idade menor ou igual a 12 meses e subnutrição proteico-calórica foram os fatores de risco com risco relativo considerável. Para a classificação F, idade menor ou igual a 12 meses, PRISM maior do que 10 e hipotensão arterial foram os fatores de risco relevantes.

Em resumo, constatou-se que idade menor ou igual a 12 meses e hipotensão arterial foram os principais fatores de risco para LRA, inclusive nos subgrupos de pacientes sépticos ou em PO de cirurgia cardíaca. A hipotensão arterial levando a lesão hipóxico-isquêmica é uma das principais causas de LRA em pacientes pediátricos (ANDREOLI, 2009; DUZOVA, 2010).

Além dos fatores ambientais, fatores genéticos parecem estar associados à LRA. O futuro dos estudos sobre fatores de risco associados à LRA deve envolver o painel genético da criança sob risco de LRA, exposta a medicações, toxinas e insultos hipóxico-isquêmicos, talvez predisposta a apresentar respostas inflamatórias mais intensas e desenvolver LRA (ANDREOLI, 2009).

5.8 Desfechos

A associação entre LRA e maior tempo de internação hospitalar, morbidade e mortalidade é bem conhecida em adultos (CHERTOW, 2005). É cada vez mais evidente que mesmo pequenos aumentos da creatinina sérica são associados a desfechos clínicos negativos (ZAPPITELLI, 2009; ALKANDARI, 2011). Desde 2007, quando foi proposta a classificação RIFLEp, os estudos realizados em pacientes pediátricos também têm validado essa associação.

Em relação ao tempo de internação na UTIP, na comparação entre o grupo com e sem LRA e com os grupos separados pela classificação RIFLEp, observou-se que quanto maior a gravidade da classificação, menor o HR e maior a associação com tempo de internação na UTIP, achado bem evidenciado pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier.

A associação entre LRA e maior tempo de internação na UTIP e no hospital foi descrita em vários estudos publicados recentemente envolvendo a população de pacientes

pediátricos gravemente doentes (BAILEY, 2007; AKCAN-ARIKAN, 2007; SCHNEIDER, 2010; FREIRE, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013). A relação entre maior gravidade da LRA e morbidade também foi descrita (AKCAN-ARIKAN, 2007; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013; SOLER, 2013).

Neste estudo, também observou-se que o grupo de pacientes com LRA permaneceu mais tempo em ventilação mecânica invasiva, sendo essa associação mais forte com o grupo de classificação F.

Alkandari *et al* observaram que os pacientes com LRA permaneceram em ventilação mecânica invasiva por aproximadamente o dobro do tempo em relação aos pacientes sem LRA e conforme houve aumento da gravidade da LRA, houve também aumento da duração do uso de ventilação mecânica invasiva (ALKANDARI, 2011). Há evidências em modelos animais de LRA por isquemia, nefrotoxinas e nefrectomia bilateral que a LRA induz um processo pró-inflamatório caracterizado por níveis aumentados de neutrófilos, fator de necrose tumoral- α , interleucinas, radicais livres, fatores de crescimento endotelial e fator estimulante de colônias de granulócitos. Esse estado pró-inflamatório relacionado à LRA parece contribuir para lesão pulmonar (ASKENAZI, 2009; DOI, 2011).

No nosso estudo, também observou-se associação da LRA com aumento do tempo de uso de ventilação mecânica não-invasiva, sendo a associação mais forte com o grupo de classificação R. É interessante notar que os pacientes com classificação I e F permaneceram mais tempo em ventilação mecânica invasiva e que os pacientes com classificação R permaneceram mais tempo em ventilação mecânica não-invasiva em relação ao grupo sem LRA, sugerindo que mesmo as formas mais brandas de LRA parecem exercer impacto na função pulmonar. A associação entre LRA e maior tempo de uso de ventilação mecânica não-invasiva não foi descrita nos estudos publicados recentemente.

Quanto ao desfecho mortalidade, vários estudos mostram que os pacientes com LRA têm uma taxa de mortalidade significativamente mais alta do que os pacientes sem LRA, tanto adultos quanto crianças, e que a LRA exerce impacto independente de outras variáveis na sobrevida dos pacientes (CHERTOW, 2005; PLÖTZ, 2008; PALMIERI, 2009; ÖZÇAKAR, 2009; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; BRESOLIN, 2013; SOLER, 2013). Esses dados sugerem que o paciente não apenas morre com LRA, mas que provavelmente essa disfunção leva a repercussões em outros órgãos que diretamente contribuem para o desfecho ruim (ASKENAZI, 2009). Há hipóteses de que a LRA leva a aumento da permeabilidade vascular, inflamação, infiltração de neutrófilos e ao nível molecular, estimula a expressão de marcadores da inflamação. Além disso, parece que o rim lesado não é capaz de realizar o *clearance* adequado das citocinas (LIU, 2009).

Neste estudo, observou-se que a taxa de mortalidade do grupo com LRA foi quase 8 vezes maior do que a do grupo sem LRA. Porém, na análise do RR ajustado pelo escore PRISM, houve apenas uma tendência da LRA ser fator de risco de morte.

Esses achados são similares aos de Villanueva *et al* e Bailey *et al*, que observaram maior taxa de mortalidade nos pacientes com LRA, porém, a mortalidade não foi diretamente atribuída à LRA (VILLANUEVA, 2004; BAILEY, 2007). De fato, na análise dos 15 óbitos incluídos neste estudo, a LRA não parece ter contribuído diretamente para o óbito na maioria dos pacientes.

Em relação aos desfechos no grupo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, observou-se que os pacientes com LRA permaneceram mais tempo internados na UTIP e mais tempo em ventilação mecânica invasiva em relação aos pacientes sem LRA.

Esses achados são compatíveis com os últimos estudos realizados em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca, confirmando o papel da LRA nos desfechos clínicos (LI, 2011; BLINDER, 2012; AYDIN, 2012; MORGAN, 2013; RICCI, 2013; DOS

SANTOS, 2013). Zappitelli *et al*, observaram que o aumento em 25% na creatinina sérica já provoca impacto no tempo de internação na UTIP, no hospital e na duração do uso de ventilação mecânica invasiva em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca (ZAPPITELLI, 2009).

O desfecho mortalidade não foi avaliado neste subgrupo de pacientes devido ao baixo número de óbitos.

Em relação aos desfechos no grupo de pacientes sépticos, observou-se que os pacientes com LRA permaneceram mais tempo internados na UTIP, mais tempo em ventilação mecânica invasiva e não-invasiva em relação aos pacientes sem LRA.

Plötz *et al* demonstraram o efeito da LRA em relação à mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico, mas, não foram avaliados outros desfechos clínicos como tempo de internação e de uso de ventilação mecânica (PLÖTZ, 2005).

5.9 Cistatina C

No presente estudo, mediu-se a cistatina C em pacientes no início da internação na UTIP numa população heterogênea de pacientes pediátricos gravemente doentes. O grupo com LRA (41,8% dos pacientes) era composto por pacientes significativamente mais jovens, com escore PRISM de admissão maior e formado principalmente por cardiopatas (43,1%). As medidas de cistatina C no grupo de pacientes com LRA foram significativamente mais altas do que no grupo de pacientes sem LRA tanto no momento da admissão quanto de 24 a 36 h após a admissão. As medidas de creatinina sérica da admissão não foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA, confirmando a baixa sensibilidade da creatinina sérica para detecção de disfunção renal. A maioria (82,3%) destes pacientes com LRA foi diagnosticada segundo o critério RIFLEp antes ou no primeiro dia de internação na UTIP.

Herrero-Morín *et al*, em estudo que envolveu 25 pacientes pediátricos gravemente doentes, observaram que 56% dos pacientes apresentaram *clearance* de creatinina medido $< 80\text{ml/min/1,73m}^2$. O grupo com LRA era mais jovem, com medidas de cistatina C significativamente mais altas e medidas de creatinina sérica sem diferença significativa em relação ao grupo sem LRA (HERRERO-MORÍN, 2007).

Asilioglu *et al*, em estudo que envolveu 98 pacientes pediátricos gravemente doentes, encontraram incidência de LRA, definida como *clearance* de creatinina medido $< 80\text{ml/min/1,73m}^2$, de 43,8%. Tanto as medidas de cistatina C sérica quanto de creatinina sérica foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem disfunção renal (ASILIOGLU, 2012).

Ataei *et al*, em estudo que envolveu 107 pacientes pediátricos gravemente doentes, encontraram LRA em 15,8% segundo o critério RIFLEp. Para estimar a TFG, foi usada uma equação baseada no nível sérico de cistatina C. Observou-se diferença significativa em relação à cistatina C sérica entre os grupos, mas, não houve diferença em relação à creatinina sérica (ATAEI, 2013).

Em estudo envolvendo pacientes adultos admitidos no Departamento de Emergência, Soto *et al* concluíram que a cistatina C sérica é um marcador mais precoce e acurado de disfunção renal do que a creatinina sérica (SOTO, 2010). Herget-Rosenthal *et al*, em estudo envolvendo pacientes adultos internados na UTI, mostraram que a cistatina C sérica foi capaz de detectar LRA 1 a 2 dias antes da creatinina sérica (HERGET-ROSENTHAL, 2004). O mesmo grupo de pesquisadores mostrou que a cistatina C sérica detectou decréscimo na TFG 1,5 dias antes do aumento da creatinina sérica em pacientes submetidos a nefrectomia unilateral para doação (HERGET-ROSENTHAL, 2005). Nejat *et al*, em estudo que envolveu 442 pacientes adultos internados na UTI, mostraram que a cistatina C sérica aumentou antes da creatinina sérica na maioria dos pacientes com disfunção renal (NEJAT, 2010).

Neste estudo, as medidas de cistatina C foram significativamente mais altas em pacientes com LRA renal e pós-renal. Não houve diferença significativa na comparação entre as medidas de cistatina C dos pacientes sem LRA dos pacientes com LRA pré-renal.

Soto *et al* mostraram que a cistatina C sérica pôde distinguir pacientes adultos com LRA pré-renal no Departamento de Emergência (SOTO, 2010). Nejat *et al*, em estudo prospectivo envolvendo pacientes adultos internados na UTI, observaram que as concentrações de biomarcadores urinários, incluindo a cistatina C, estavam significativamente aumentadas em pacientes com LRA pré-renal comparados aos pacientes sem LRA, reforçando a hipótese de que a LRA pré-renal representa a fase mais precoce da LRA intrínseca e sua reversibilidade está ligada ao menor grau de lesão estrutural do rim (NEJAT, 2012).

No nosso estudo, foram comparados os pacientes com LRA que necessitaram de tratamento dialítico ou não e observou-se que nos pacientes que necessitaram de diálise a segunda e a terceira medida de cistatina C foram significativamente mais altas do que nos pacientes que não precisaram de diálise. A diferença entre a segunda medida de cistatina C e a primeira medida de cistatina C foi mais alta em pacientes que necessitaram de diálise, assim como a diferença entre a terceira medida de cistatina C e a primeira medida de cistatina C. Quanto à creatinina sérica, observou-se que nos pacientes que necessitaram de diálise as primeiras 3 medidas de creatinina sérica foram significativamente mais altas do que nos pacientes que não precisaram de diálise. A diferença entre a segunda medida e a primeira medida de creatinina sérica não foi significativamente mais alta em pacientes que necessitaram de diálise. Nos pacientes submetidos a tratamento conservador, com lesões renais menos graves em relação aos pacientes que necessitaram de diálise (todos com classificação F), as primeiras medidas de creatinina sérica ainda não refletiam a lesão renal, por isso houve diferença significativa entre os grupos em relação à primeira medida, ao contrário da cistatina C. Em pacientes submetidos a diálise, houve aumento significativo da

cistatina C entre as primeiras 2 medidas, mas em relação à creatinina sérica a diferença só foi significativa a partir da terceira medida.

No estudo de Nejat *et al*, tanto as concentrações de creatinina sérica quanto as concentrações de cistatina C séricas eram significativamente mais altas em pacientes adultos que necessitaram de diálise na UTI (NEJAT, 2010). O estudo de Perianayagam *et al*, que envolveu pacientes adultos com LRA, mostrou que a performance da cistatina C sérica foi similar à da creatinina sérica para predizer necessidade de diálise (PERIANAYAGAM, 2009).

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com a classificação RIFLEp e observou-se que a cistatina C sérica foi progressivamente mais alta conforme a gravidade da classificação, refletindo diferentes graus de disfunção renal.

5.10 Cistatina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Entre 30 pacientes envolvidos no estudo da cistatina C, 17 (56,6%) pacientes apresentaram LRA durante a internação na UTIP. O perfil dos pacientes com LRA consistiu em indivíduos mais jovens, submetidos a cirurgias com maior tempo de CEC e maior gravidade segundo a classificação RACHS-1. As medidas de cistatina C em pacientes que apresentaram LRA foram significativamente mais altas no primeiro e no segundo dia após a cirurgia em relação às medidas dos pacientes sem LRA. As medidas de creatinina sérica em pacientes que apresentaram LRA não foram significativamente diferentes no primeiro e no segundo dia após a cirurgia em relação às medidas dos pacientes sem LRA.

Krawczeski *et al* analisaram dados e medidas de cistatina C de 374 pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca com CEC, encontraram incidência de LRA de 32%. As concentrações séricas de cistatina C aumentaram significativamente em pacientes com LRA a partir de 12 h após CEC (KRAWCZESKI, 2010).

Zappitelli *et al* realizaram estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 288 crianças submetidas a cirurgia cardíaca com CEC para avaliar se as medidas de cistatina C no pré e pós-operatório eram mais preditivas de LRA do que as medidas de creatinina sérica. A incidência de LRA encontrada foi de 58,3%. As medidas de cistatina C realizadas no período pré-operatório não associaram-se a LRA. Concentrações mais altas de cistatina C nas primeiras 6 h após a cirurgia foram preditivas do desenvolvimento de LRA, maior tempo de uso de ventilação mecânica e internação na UTIP (ZAPPITELLI, 2011).

Hassinger *et al* realizaram estudo prospectivo envolvendo 100 pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. Foram realizadas medidas de cistatina C imediatamente após a CEC, 8 h após a CEC e diariamente até 4 dias após a cirurgia. A incidência de LRA encontrada foi de 28%. As medidas de cistatina C foram mais altas nos pacientes com LRA em todos os momentos de coleta. A cistatina já C foi preditiva de LRA 8 h após a cirurgia (HASSINGER, 2012).

Embora estudos recentes tenham mostrado que a cistatina C pode desempenhar um papel na identificação precoce de LRA em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca, ainda não está claro se a cistatina C deveria ser usada na prática clínica, devido a problemas de custo e incertezas relacionadas à repercussão da introdução deste biomarcador no desfecho dos pacientes (ZAPPITELLI, 2011).

5.11 Correlação entre *clearance* de creatinina medido e *clearance* de creatinina estimado

No nosso estudo, houve estimativa do *clearance* de creatinina pela fórmula de Schwartz diariamente para todos os pacientes. Para avaliação do desempenho da cistatina C sérica como marcador de disfunção renal, houve medida do *clearance* de creatinina nos 2 primeiros dias de internação em pacientes que estavam com sondagem vesical de demora. Na

análise da correlação entre o *clearance* de creatinina medido e o estimado dos pacientes nos 2 primeiros dias de internação na UTIP, a correlação foi fortemente positiva no primeiro e no segundo dia de internação na UTIP.

5.12 Correlações entre cistatina C, *clearance* de creatinina medido e idade

Neste estudo, analisaram-se as correlações entre cistatina C e *clearance* de creatinina medido nos 2 primeiros dias de internação na UTIP. Observou-se correlação moderadamente negativa no primeiro dia ($r = -0,55$) e fortemente negativa no segundo dia ($r = -0,76$).

Villa *et al*, em estudo que envolveu 50 pacientes adultos admitidos na UTI, observaram aumento dos níveis séricos de creatinina e cistatina C conforme declínio do *clearance* de creatinina estimado, mas, correlação mais forte entre *clearance* de creatinina estimado e $1/\text{cistatina C}$ ($r=0,83$) em relação a $1/\text{Creatinina sérica}$ ($r=0,42$) (VILLA, 2005).

Herrero-Morín *et al* não encontraram correlações significativamente negativas entre cistatina C ($r = -0,39$) e creatinina sérica ($r = -0,10$) com *clearance* de creatinina medido, porém, a correlação foi mais fraca para a creatinina sérica (HERRERO-MORÍN, 2007).

Asilioglu *et al* observaram uma correlação fracamente negativa entre creatinina sérica e *clearance* de creatinina medido ($r = -0,27$), porém, correlação fortemente negativa entre cistatina C sérica e *clearance* de creatinina medido ($r = -0,70$) (ASILIOGLU, 2012).

No presente estudo, foram analisadas as correlações entre idade, creatinina sérica e cistatina C em pacientes com *clearance* de creatinina medido $> 75\text{ml/min/1,73m}^2$. Observou-se que a creatinina sérica apresentou uma correlação fortemente positiva com a idade ($r=0,75$) e a cistatina C não apresentou correlação significativa ($r=0,10$). Os 8 pacientes com menos de 28 dias envolvidos no estudo da cistatina C apresentaram LRA segundo a classificação

RIFLEp e *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$, portanto não foram envolvidos na análise da correlação entre cistatina C e idade.

Esses achados são compatíveis com o estudo de Herrero-Morín *et al*, no qual a idade apresentou correlação positiva com a creatinina sérica ($r=0,54$), mas não apresentou correlação significativa com a cistatina C sérica ($r=0,10$) (HERRERO-MORÍN, 2007).

5.13 Curva ROC e valores de eficiência diagnóstica de cistatina C e creatinina sérica

Na avaliação do desempenho da cistatina C e da creatinina sérica como biomarcadores de LRA pela análise da curva ROC, a cistatina C apresentou um desempenho melhor ($\text{AUC}=0,77$) do que a creatinina sérica ($\text{AUC}=0,65$).

Esses achados são consistentes com os estudos realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes. Herrero-Morín *et al* encontraram AUC de 0,85 para cistatina C sérica e AUC de 0,63 para creatinina sérica; Asilioglu *et al* encontraram AUC de 0,93 para cistatina C sérica e AUC de 0,63 para creatinina sérica; Ataei *et al* encontraram AUC de 0,92 para cistatina C sérica e AUC de 0,55 para creatinina sérica (HERRERO-MORÍN, 2007; ASILIOGLU, 2012; ATAEI, 2013).

Villa *et al* encontraram AUC de 0,69 para creatinina sérica e AUC de 0,92 para cistatina C sérica em pacientes adultos gravemente doentes (VILLA, 2005).

Em 3 metanálises, que incluíram estudos envolvendo diferentes populações de pacientes, concluiu-se que a cistatina C sérica apresentou bom desempenho como marcador de disfunção renal (DHARNIDHARKA, 2002; ROOS, 2007; ZHANG, 2011).

Na avaliação dos valores de eficiência diagnóstica, com valores de *cut-off* de 0,60mg/l para cistatina C e de 0,50mg/dl para creatinina sérica, o desempenho da cistatina C foi melhor em relação à creatinina sérica.

O valor de *cut-off* obtido para cistatina C sérica foi o mesmo que o dos estudos de Herrero-Morín *et al* e Ataei *et al*, os quais também confirmaram superioridade da cistatina C sérica em relação aos valores de eficiência diagnóstica na comparação com a creatinina sérica (HERRERO-MORÍN, 2007; ATAEL, 2013). Asilioglu *et al* obtiveram valores maiores de *cut-off* da cistatina C e também observaram superioridade na comparação com a creatinina sérica (ASILIOGLU, 2012).

5.14 Limitações do estudo

O estudo epidemiológico tem algumas limitações. Em primeiro lugar, um tamanho amostral relativamente pequeno, especialmente para análise de subgrupos como pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e pacientes sépticos. Em segundo lugar, o fato de ser unicêntrico, o que pode criar um viés de seleção devido às características específicas do ambiente de estudo que incluem tipo de população, rotinas de conduta e indicação de tratamento dialítico. Além disso, outra limitação é assumir o *clearance* de creatinina estimado basal de 100ml/min/1,73m² nos pacientes sem medida de creatinina sérica basal (61% dos pacientes), embora vários estudos publicados recentemente, inclusive o estudo que propôs a padronização do RIFLEp, também assumiram *clearance* de creatinina estimado basal de 100ml/min/1,73m² para pacientes sem medida de creatinina sérica basal.

Em relação ao estudo da cistatina C, a principal limitação é considerar o *clearance* de creatinina medido como "padrão ouro" da medida da TFG, embora seja o método usado na prática clínica e em outros estudos realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes. Outra limitação do estudo da cistatina C é a diferença de idade entre os pacientes e por consequência, ampla variação entre os níveis séricos de creatinina.

6 CONCLUSÕES

No estudo epidemiológico dos pacientes com LRA na UTIP, concluímos que esta é uma disfunção comum entre pacientes pediátricos gravemente doentes, presente no início da internação na maioria dos pacientes, fato que traz implicações importantes para o planejamento e condução de futuros estudos clínicos e de biomarcadores relacionados a LRA. O critério RIFLEp mostrou-se importante na detecção precoce de pacientes de risco. Entre os fatores de risco significativos para LRA, encontramos idade menor ou igual a 12 meses, escore PRISM maior ou igual a 6, hipotensão arterial, sepse, tempo de CEC maior do que 120 minutos, pressão intra-abdominal maior ou igual a 8 mmHg e subnutrição proteico-calórica. A presença de LRA foi associada a piores desfechos clínicos como maior tempo de internação na UTIP e maior tempo de uso de ventilação mecânica. Concluímos também que uma parcela considerável dos pacientes que desenvolveram LRA recebe alta da UTI ainda com disfunção renal. Uma vez que o risco para desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes que sobrevivem a episódios de LRA tem se tornado cada vez mais evidente, esses achados reforçam a recomendação de seguimento da função renal a longo prazo.

No estudo da cistatina C, concluímos que a cistatina C é melhor marcador do que a creatinina sérica para detectar LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes. O uso da cistatina C sérica no lugar da creatinina sérica aumentou o número de pacientes identificados com diminuição da taxa de filtração glomerular. Este achado é importante, pois a detecção precoce de disfunção renal pode contribuir para a implantação de medidas visando à prevenção de insultos secundários, como estratégias para otimização da perfusão renal e ajuste de doses de drogas nefrotóxicas, que podem ter impacto positivo na diminuição da morbimortalidade da LRA.

7 REFERÊNCIAS

- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, *et al.* The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46:1038-1048.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*. 2007;71:1028-1035.
- Alabbas A, Campbell A, Skippen P, Human D, Matsell D, Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatric Nephrology*. 2013 Jul;28(7):1127-34.
- Alkan T, Akçevin A, Türkoglu H, Paker T, Sasmazel A, Bayer V, Ersoy C, Askn D, Aytaç A. Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO Journal* 2007 Nov-Dec;53(6):651-4.
- Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M. 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. *Critical Care*. 2011 Jun 10;15(3):R146.
- Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatric Nephrology*. 2009 May;24(5):929-41.
- Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2009 Feb;24(2):253-63.
- Asilioglu N, Acikgoz Y, Paksu MS, Gunaydin M, Ozkaya O. Is serum cystatin C a better marker than serum creatinine for monitoring renal function in pediatric intensive care unit? *Journal of Tropical Pediatrics*. 2012 Dec;58(6):429-34.
- Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney International*. 2006 Jan;69(1):184-9.
- Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatric Nephrology*. 2009 Feb;24(2):265-74.

- Ataei N, Bazargani B, Ameli S, Madani A, Javadilarijani F, Moghtaderi M, Abbasi A, Shams S, Ataei F. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatric Nephrology*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print].
- Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, Schneider J. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012 Nov;94(5):1589-95.
- Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, Gauvin F. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2007 Jan;8(1):29-35.
- Bardana EJ, Bennett WM, Porter GA. Multiple myeloma presenting as acute renal failure. Problems encountered in diagnosis. *Northwest Medicine*. 1968;67(10):965-968.
- Basu RK, Standage SW, Cvijanovich NZ, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, Anas N, Meyer K, Checchia PA, Lin R, Shanley TP, Bigham MT, Wheeler DS, Devarajan P, Goldstein SL, Wong HR. Identification of candidate serum biomarkers for severe septic shock-associated kidney injury via microarray. *Critical Care*. 2011;15(6):R273.
- Basu RK, Andrews A, Krawczeski C, Manning P, Wheeler DS, Goldstein SL. Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013 Jun;14(5):e218-24.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
- Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, Jefferies JL. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Feb;143(2):368-74.
- Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clinical Chemistry*. 2002 Jul;48(7):1123-6.
- Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003 Mar;75(3):906-12.

- Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):485-92.
- Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatric Nephrology*. 2001 Dec;16(12):1067-71.
- Carlotti AP, Carvalho WB. Abdominal compartment syndrome: A review. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2009 Jan;10(1):115-20.
- Carmona F, Manso PH, Vicente WV, Castro M, Carlotti AP. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine*. 2008 Jun;42(3):317-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Growth Charts. http://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm
- Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney Failure in Infants and Children. *Pediatrics in Review*. 2002;23(2):47-59.
- Chan K, Ip P, Chiu CSW, Cheung Y. Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76:1443-9.
- Chertow MG, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:3365-3370.
- Cimerman N, Brguljan PM, Krasovek M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2000;300:83-95.
- de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical Kidney Journal*. 2012 Apr;5(2):102-108.
- Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Critical Care Medicine*. 2010;38:261-275.

- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002 Aug;40(2):221-6.
- Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2011 Aug;15(4):464-70.
- dos Santos El Halal MG, Carvalho PR. Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. *Pediatric Nephrology*. 2013 Aug;28(8):1307-14.
- Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, Peru H, Alpay H, Soylemezoglu O, Gur-Guven A, Bak M, Bircan Z, Cengiz N, Akil I, Ozcakar B, Uncu N, Karabay-Bayazit A, Sonmez F; Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study Group. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2010 Aug;25(8):1453-61.
- Echten JEKH, Goedvolk CA, Doornaar MB, van der Vorst MM, Bosman-Vermeeren JM, Brand R, van der Heijden AJ, Schoof PH, Hazekamp MG. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatric Cardiology*. 2001 Jul-Aug;22(4):321-6.
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics*. 2003 Dec 16;3:13.
- Freire KMS, Bresolin ANL, Farah CF, Carvalho FLC, Góes JEC. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2010;22(2):166-174.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the members of the international consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(1):2-8.
- Goldstein SL, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Bunchman DBTE, Baker C, Mottes T, *et al.* Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney International*. 2005;67:653-658.
- Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purification*. 2012;33(1-3):131-7.
- Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatric Nephrology*. 2000 Nov;15(1-2):105-8.

- Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, Haymond S, Wang D, Wald EL. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012 Jul;13(4):435-40.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*. 2004 Sep;66(3):1115-22.
- Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C-a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clinical Nephrology*. 2005 Jul;64(1):41-6.
- Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, Concha A, Medina A. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Critical Care*. 2007;11:R59.
- Holmquist P, Torffvit O, Sjöblad S. Metabolic status in diabetes mellitus affects markers for glomerular filtration rate. *Pediatric Nephrology*. 2003 Jun;18(6):536-40.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, *et al*. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Critical Care*. 2006;10:R73.
- Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF Epidemiology at a Tertiary Care Center From 1999 to 2001. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(1):96-101.
- Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*. 2003 Apr;49(4):680-1.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002 Jan;123(1):110-8.
- Kandasamy Y, Smith R, Wright IM. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013 Mar;14(3):318-22.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*. 2004 Apr;65(4):1416-21.

- Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, Griffiths RE, Devarajan P. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Sep;5(9):1552-7.
- Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, *et al.* Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81:542-546.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, *et al.* Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362:192-197.
- Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2011 Jun;39(6):1493-9.
- Liu KD. Impact of acute kidney injury on lung injury. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009 Jan;296(1):L1-2.
- Loza R, Estremadoyro I, Loza C, Cieza J. Factors associated with mortality in acute renal failure (ARF) in children. *Pediatric Nephrology*. 2006;21:106-109.
- Merouani A, Flechelles O, Jouvét P. Acute kidney injury in children. *Minerva Pediatrica*. 2012 Apr;64(2):121-33.
- Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, Ross DB, Rebeyka IM; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Jan;162(1):120-7.
- Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nature Reviews Nephrology*. 2011 Apr;7(4):209-17.
- Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Oct;25(10):3283-9.
- Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney International*. 2012 Jun;81(12):1254-62.

- Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2008 Dec;23(12):2151-7.
- Özçakar ZB, Yalcinkaya F, Altas B, Ergün H, Kendirli T, Ates C, Elhan AH, Ekim M. Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatric Nephrology*. 2009;24:1379-1384.
- Paladino JD, Hotchkiss JR, Rabb H. Acute kidney injury and lung dysfunction: A paradigm for remote organ effects of kidney disease? *Microvascular Research*. 2009; 77:8-12.
- Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Medicine*. 2009;35:2125-2129.
- Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Povlsen JV. Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. *Kidney International Supplement*. 2008;108:S81-6.
- Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, Jaber BL. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1025-1033.
- Plötz FB, Hulst HE, Twisk JWR, Bökenkamp A, Markhorst DG, van Wijk JAE. Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. *Pediatric Nephrology*. 2005;20:1177-1181.
- Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JAE, Kneyber MCJ, Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of RIFLE criteria. *Intensive Care Medicine*. 2008;34:1713-1717.
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine*. 1988;16:1110-1116.
- Polo JCG, Romero AAJ, Gil-Esparza MAGR, López-Herce CJ, Prudencio MGS, Lafever SNF, Alvarez CA. Morbimortality associated to acute kidney injury in patients admitted to pediatric intensive care units. *Medicina Intensiva*. 2013 Sep 17. [Epub ahead of print].
- Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2001 Jul;61(4):333-5.

- Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatric Cardiology*. 2013 Aug;34(6):1404-8.
- Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clinical Chemistry*. 2001 Nov;47(11):2055-9.
- Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clinical Biochemistry*. 2007 Mar;40(5-6):383-91.
- Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2010 Mar;38(3):933-9.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CMJr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-263.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *Journal of Pediatrics*. 1976;88:828-830.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4:1832-1843.
- Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012;50(8):1367-1371.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1985;45:97-101.
- Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013 May;14(4):e189-95.
- Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, Cunha L, Papoila AL, Devarajan P. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5:1745-1754.

- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical Care Medicine*. 2006;34:1913-1917.
- Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Feb;28(2):254-73.
- Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*. 2005 Apr;9(2):R139-43.
- Villanueva AM, Cid JL, Fernández YL, Gamero MA, Torre AC, Galán CR, Rodríguez FS. Insuficiencia renal aguda en niños críticamente enfermos. Estudio preliminar. *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2004; 61(6):509-514.
- Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JCM. Acute Kidney Failure. A Pediatric Experience Over 20 Years. *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine*. 2002;156:893-900.
- Ye Y, Gai X, Xie H, Jiao L, Zhang S. Impact of thyroid function on serum cystatin C and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *Endocrine Practice*. 2013 May-Jun;19(3):397-403.
- Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney International*. 2009 Oct;76(8):885-92.
- Zappitelli M, Krawczeski CD, Devarajan P, Wang Z, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Bennett MR, Ma Q, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR; TRIBE-AKI consortium. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney International*. 2011 Sep;80(6):655-62.
- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun;22(6):999-1006.
- Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 Sep;58(3):356-65.

8 APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa:

“Estudo epidemiológico dos pacientes com lesão renal aguda na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e avaliação do marcador cistatina C para detecção precoce de comprometimento renal”.

Pesquisadora responsável: Leila Costa Volpon – médica Pediatra Intensivista, Pós-graduanda no Departamento de Puericultura e Pediatria.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti – Docente Responsável pelo CTI-Pediátrico do HCFMRP-USP.

Prezado senhor(a),

O(a) seu(sua) filho(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de um estudo clínico. Antes de decidir se o(a) senhor(a) autoriza a participação dele(a), é importante que o senhor(a) entenda a razão deste estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos.

Por favor, leia atentamente todas as informações fornecidas e faça perguntas ao seu médico se tiver qualquer dúvida.

QUAL O OBJETIVO DESTES ESTUDO?

Os rins são órgãos muito importantes para qualquer pessoa. Qualquer alteração na função dos rins pode prejudicar a recuperação dos pacientes. O objetivo deste estudo é avaliar a função dos rins em crianças que estão na unidade de terapia intensiva (UTI).

COMO VAI SER O ESTUDO?

Todas as crianças internadas na UTI precisam de exames de sangue todos os dias. Em crianças que precisarem de sonda na bexiga, junto com os exames de rotina, somente nos primeiros 2 dias da internação, será colhido mais 1 ml (uma colher de café) de sangue para verificarmos o valor da cistatina c. Além disso, será colhida toda a urina da sonda da bexiga nos primeiros 2 dias de internação para a medida da função renal.

QUAIS OS POSSÍVEIS DESCONFORTOS E RISCOS?

A coleta do sangue será junto com a coleta necessária para o tratamento da criança na UTI, podendo também ser colhido o sangue de veias que já estão com cateteres (aqueles caninhos por onde correm o soro e os remédios) e a urina é colhida da sonda, um procedimento indolor.

PRECISO PARTICIPAR?

A participação do seu(sua) filho(a) no estudo não é obrigatória. Se decidir participar, o senhor deverá assinar este documento, chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se não for participar do estudo, é importante que saiba que isso não afetará em nada o atendimento prestado ao seu (sua) filho(a) que continuará recebendo o melhor tratamento que este hospital pode oferecer. Mas mesmo se decidir participar, poderá desistir a qualquer momento, sem prejuízo ao tratamento da criança.

QUAIS OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS?

Este estudo contribui para um melhor entendimento da insuficiência renal aguda em crianças que estão na UTI e pode ajudar na avaliação de um marcador promissor de lesão renal, mais sensível e fidedigno do que os que dispomos atualmente. O entendimento melhor desta doença e a possibilidade de identificá-la em estágios mais leves permitirá ao médico várias medidas de prevenção e estabilização, evitando assim que o paciente evolua para estágios mais graves de insuficiência renal.

HAVERÁ ALGUMA REMUNERAÇÃO?

NÃO será oferecida nenhuma remuneração em dinheiro para os participantes da pesquisa.

AS INFORMAÇÕES SERÃO CONFIDENCIAIS?

As informações colhidas sobre as condições de saúde do seu filho serão arquivadas e utilizadas para fazer o estudo, mas em momento nenhum o nome da criança será divulgado. O resultado deste estudo poderá ser publicado em revistas médicas nacionais ou internacionais. Reforço que a identidade do seu filho será sempre preservada. Se o(a) senhor(a) tiver alguma dúvida durante o estudo ou quiser sair do estudo a qualquer momento, poderá ligar diretamente para a pesquisadora pelo telefone: 0xx16 3602-1215.

Eu, _____, ()
() mãe, () pai, ou () responsável legal pelo menor
_____ declaro que li e entendi toda a
informação que me foi fornecida sobre a participação de minha criança no presente estudo e
tive a oportunidade de discutir e tirar minhas dúvidas. Todas as minhas perguntas foram
satisfatoriamente respondidas e concordo voluntariamente que meu (minha) filho(a) participe
do estudo. Entendo que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido. Autorizo também a divulgação dos resultados do estudo em revistas médicas
nacionais e/ou internacionais. Entendi que todas as informações serão colhidas e
processadas de maneira confidencial.

Assinatura do responsável legal:

Assinatura do pesquisador:

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

Média da PAS (linha de cima) e PAM (linha de baixo) em mmHg:

D1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Débito urinário (linha de cima) em ml/kg/h em 24hs e classificação pRIFLE (linha de baixo) pelo débito urinário:

D1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Creatinina sérica em mg/dl (linha de cima), clearance de Cr estimado (linha do meio) em ml/min/1,73m² e pRIFLE (linha de baixo):

D1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

PELOD:

D1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Cistatina C e Creatinina urinária:

	Admissão	24hs	48hs	RISK	CCE queda em 25%	DU < 0,5ml/kg/h em 8h
Cistatina C				INJURY	CCE queda em 50%	< 0,5ml/kg/h em 16h
Creatinina urinária				FAILURE	CCE queda em 75% ou < 35	< 0,5ml/kg/h em 24h ou anúria por 12h

Cálculo do Cl Cr estimado = K x altura (cm) / creatinina plasmática (mg/dl) / K – RN pré-termo até 1 ano=0,33; RN termo até 1 ano=0,45; 1 a 18 anos=0,55.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 12 de abril de 2011

Ofício nº 1338/2011
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **“ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E AVALIAÇÃO DO MARCADOR CISTATINA C PARA DETECÇÃO PRECOCE DE COMPROMETIMENTO RENAL”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 321ª Reunião Ordinária realizada em 11/04/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 2447/2011.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

LEILA COSTA VOLPON

PROFª DRª ANA PAULA DE CARVALHO P. CARLOTTI (Orientadora)

Depto. de Puericultura e Pediatria

Avaliação do marcador Cistatina C para detecção de comprometimento renal em pacientes pediátricos gravemente doentes

Leila Costa Volpon MD¹, Edward Ken Sugo MD², Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti MD³.

¹Intensivista Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

²Intensivista Pediátrico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

³Docente do Departamento de Puericultura e Pediatria, Divisão de Terapia Intensiva Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Resumo:

A disfunção renal é uma complicação comum associada a desfechos clínicos negativos em pacientes pediátricos gravemente doentes. Na prática clínica, a medida de creatinina sérica continua sendo o marcador mais usado e aceito para monitoramento da função renal, embora haja várias limitações relacionadas ao seu uso. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular que apresenta características ideais para um marcador de taxa de filtração glomerular. O objetivo do estudo foi avaliar a utilidade da cistatina C sérica em detectar comprometimento da taxa de filtração glomerular e sua associação com a creatinina sérica. A cistatina C e a creatinina sérica foram medidas pelo menos 1 vez nos primeiros 2 dias de internação em 122 pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Para a medida da taxa de filtração glomerular, foi medido o *clearance* de creatinina. Neste estudo, 51 (41,8%) pacientes apresentaram diagnóstico de lesão renal aguda (LRA) e 71 (58,1%) pacientes não apresentaram diagnóstico de LRA segundo a classificação RIFLEp. O diagnóstico mais comum foi cardiopatia. Os pacientes com LRA eram mais jovens e com escore PRISM maior. As medidas de cistatina C no grupo de pacientes com LRA foram significativamente mais altas do que no grupo de pacientes sem LRA tanto no momento da admissão quanto de 24 a 36 h após a admissão na UTIP. As medidas de creatinina sérica da admissão não foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA. As medidas de cistatina C também foram significativamente mais altas em pacientes com LRA renal e pós-renal, mas não foi possível distinguir pacientes com LRA pré-renal. Em pacientes que necessitaram de diálise, houve aumento expressivo do nível

sérico cistatina C entre as primeiras medidas. Conforme a gravidade da LRA segundo a classificação RIFLEp, houve aumento dos níveis de cistatina C. Houve correlação mais negativa entre *clearance* de creatinina medido e cistatina C do que com creatinina sérica. O desempenho da cistatina C como biomarcador na análise da curva ROC e dos valores de eficiência diagnóstica foi melhor do que o da creatinina sérica em pacientes pediátricos gravemente doentes.

Palavras chave: Comprometimento renal. Pacientes pediátricos gravemente doentes. Cistatina C.

Introdução:

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum entre pacientes pediátricos gravemente doentes, acometendo até 82% dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) dependentes de ventilação mecânica (AKCAN-ARIKAN, 2007). A presença de LRA está associada a piores desfechos clínicos como maior tempo de internação, maior tempo de uso de ventilação mecânica e maior mortalidade (AKCAN-ARIKAN, 2007; PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013). Portanto, o monitoramento da função renal em pacientes pediátricos gravemente doentes é de fundamental importância.

Na prática clínica, a creatinina sérica é o marcador mais usado para o monitoramento da função renal. Porém, a creatinina sérica é um marcador tardio de LRA (BARDANA, 1968), influenciado por fatores como idade, sexo e massa muscular. Além disso, a creatinina sérica, no cenário da UTI, está sujeita a flutuações relacionadas ao status de volume dilucional do paciente, aos efeitos catabólicos da doença grave e ao aumento da excreção tubular com diminuição da função renal (DE GEUS, 2012).

A cistatina C é uma proteína endógena de baixo peso molecular, inibidora das proteinases de cisteína, produzida por todas as células nucleadas do corpo que apresenta várias características ideais para um marcador de função renal. É produzida a uma taxa constante, não é afetada pela massa muscular, é filtrada livremente pelo glomérulo, sem qualquer secreção tubular e completamente catabolizada nos túbulos, com pouca ou nenhuma eliminação extrarrenal (ANDERSEN, 2009). Além das alterações da taxa de filtração glomerular, (ANDERSEN, 2009), poucas situações se associam a alterações das concentrações séricas de Cistatina C, como a disfunção tireoidiana (JAYAGOPAL, 2003; YE, 2013). O papel da cistatina C como marcador de função renal foi investigado pela primeira vez em 1985, num estudo que correlacionou a cistatina C sérica com a taxa de filtração glomerular medida pelo *clearance* de Cr⁵¹-EDTA (51-

chromium-ethylene diamine tetra-acetic acid) em adultos (SIMONSEN, 1985). Desde então, o uso da cistatina C para detecção precoce de comprometimento da taxa de filtração glomerular já foi avaliado em vários estudos envolvendo diferentes populações. Entretanto, há poucos estudos envolvendo pacientes pediátricos gravemente doentes (HERRERO-MORÍN, 2007; ASILIOGLU, 2012; ATAEI, 2013).

Objetivos:

Avaliar a utilidade da cistatina C sérica em detectar comprometimento da taxa de filtração glomerular e sua associação com a creatinina sérica.

Pacientes e métodos:

Um total de 122 pacientes admitidos nas UTIPs da Unidade de Emergência (UE) e da Unidade Campus do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) foram incluídos neste estudo no período de agosto de 2011 a abril de 2012.

Todos os pacientes admitidos na UTIP, internados por período superior a 24 h, que necessitaram de sonda vesical de demora e cujos pais ou responsáveis autorizaram a participação no estudo mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP (processo HCRP nº 2447/2011) foram incluídos.

Não foram incluídos no estudo os pacientes com tempo de internação inferior a 24 h, diagnóstico prévio de doença renal crônica, doença renal terminal (necessidade de tratamento dialítico por mais de 3 meses), hipotireoidismo ou hipertireoidismo, e admitidos no pós-operatório de transplante renal. Em pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal, a medida de cistatina C foi realizada antes do início da diálise sendo a coleta interrompida após o início da mesma.

As amostras de sangue para medida de cistatina C e creatinina sérica foram obtidas na admissão e diariamente, pela manhã, em duas coletas nos primeiros 2 dias consecutivos após a admissão dos pacientes com sonda vesical de demora. O sangue foi colhido em tubo adequado para separação do soro (tubo contendo gel separador), centrifugado e armazenado a - 20°C até sua análise. As medidas de creatinina sérica foram realizadas pelos laboratórios de urgência do HC-FMRP-USP, unidades Campus e UE, segundo procedimentos padronizados. As análises da cistatina C foram realizadas pela pesquisadora, no laboratório de imunologia clínica do HC-FMRP-USP. A determinação quantitativa da cistatina C no soro foi realizada por

imunonefelometria de partículas reforçadas com o kit N Látex Cistatin C líquida do laboratório Siemens (Dade-Behring Marburg GmbH, Alemanha) no sistema BN II 2,5 (BN é uma marca da Dade Behring Marburg GmbH nos Estados Unidos da América). O princípio metodológico consiste em partículas de poliestireno, carregadas com anticorpos específicos contra a cistatina C humana, que ao serem misturadas com amostras contendo cistatina C formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é efetuada por comparação com padrão de concentração conhecida. O intervalo de referência descrito na bula do teste é de 0,53 - 0,95mg/l e foi determinado numa população de 413 indivíduos saudáveis entre 1 e 78 anos.

As amostras de urina foram coletadas logo antes das amostras séricas a partir da passagem da sonda vesical de demora até as primeiras 48 h de internação. Cada amostra de urina foi coletada em frasco coletor de urina de 24 h com registro de tempo de coleta em horas e minutos, mantida refrigerada e enviada para a medida de creatinina urinária no laboratório de nefrologia do HC-FMRP-USP segundo procedimento padronizado. O *clearance* de creatinina medido (ml de plasma depurados por minuto) foi calculado segundo a fórmula: Creatinina urinária (mg/dl) x volume de urina em ml / Creatinina sérica em mg/dl x número de minutos em que a urina foi colhida. Depuração corrigida: Depuração não corrigida x 1,73 / superfície corpórea do paciente = ml/min/1,73m². O *clearance* de creatinina estimado foi calculado segundo a fórmula de Schwartz (SCHWARTZ, 1976).

Foram coletados diariamente dados clínicos dos prontuários médicos dos pacientes incluídos no estudo no período de internação na UTIP: idade, sexo, peso, altura, diagnósticos, escore de gravidade PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) (POLLACK, 1988) entre 8 e 24 h da admissão, data do diagnóstico de LRA, classificação da LRA (pré-renal, renal ou pós-renal), terapêuticas instituídas para LRA, débito urinário em 24 h, tempo de internação em UTI, mortalidade em UTI. Cada paciente foi classificado pelo critério RIFLEp de acordo com o *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz e com o débito urinário diariamente (AKCAN-ARIKAN, 2007), sendo considerada para cada paciente a pior classificação obtida com qualquer um dos critérios durante a internação na UTIP.

Foi considerado episódio de LRA como pré-renal aquele secundário à diminuição do volume intravascular e/ou do débito cardíaco que responde à restauração da hemodinâmica e com retorno à creatinina sérica basal em 24 a 48 h após a otimização da perfusão renal.

Análise estatística

Os dados com distribuição normal foram expressos em média e desvio padrão ($\pm$ DP) e os dados com distribuição não normal, em mediana (variação). As variáveis categóricas

foram descritas por meio de suas frequências relativas em porcentagem e números absolutos. As comparações entre os grupos foram feitas utilizando-se o teste U de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas, e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Comparações entre mais de 2 grupos foram feitas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. Testes de correlação entre duas variáveis contínuas foram feitos pelo coeficiente de correlação de Spearman. O valor diagnóstico da creatinina sérica e da cistatina C para identificar *clearance* de creatinina medido $< 75\text{ml/min/1,73m}^2$ foi avaliado pela análise de curvas ROC (*receiver-operating characteristic*). Foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C. Foram utilizados os programas estatísticos SAS 9.2, R 2.15.1 (*SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2008) e Graphpad Prism® 6.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA). Foram considerados significantes os resultados quando $p < 0,05$.

Resultados:

A cistatina C foi medida 1 vez em 122 pacientes, 2 vezes em 95 pacientes, 3 vezes em 48 pacientes. Do grupo de 122 pacientes que foram envolvidos no estudo da cistatina C, 51 (41,8%) pacientes apresentaram diagnóstico de LRA e 71 (58,1%) pacientes não apresentaram diagnóstico de LRA durante a internação na UTIP segundo a classificação RIFLEp. A mediana de idade em meses do grupo total de pacientes foi de 26 (variação de 0,03 a 215), em pacientes com LRA a mediana foi de 9 (variação de 0,03 a 163) e em pacientes sem LRA a mediana foi de 69 (variação de 4,9 a 215) ($p < 0,001$). Setenta e cinco (61,5%) pacientes eram do sexo masculino. Não houve diferença significativa em relação ao sexo entre os grupos com e sem LRA. Vinte e nove (57%) pacientes no grupo com LRA e 46 (65%) pacientes no grupo sem LRA eram do sexo masculino ($p = 0,45$). A mediana do escore PRISM na admissão de todos os pacientes foi de 5 (variação de 0 a 32), no grupo com LRA a mediana foi de 9 (variação de 0 a 27) e no grupo sem LRA a mediana foi de 4 (variação de 0 a 32) ($p < 0,001$).

Na Tabela 1, estão detalhados os diagnósticos de admissão do grupo incluído neste estudo. Os mais comuns foram relacionados ao sistema cardíaco, seguido por trauma. Na comparação entre os grupos com e sem LRA, houve diferença significativa em relação aos pacientes internados por problemas cardíacos, trauma e pós-operatório de neurocirurgia.

Tabela 1 - Diagnósticos de admissão dos pacientes incluídos no estudo da cistatina C.

Diagnóstico de admissão	Todos (n=122)	Lesão renal aguda (n=51)	Sem lesão renal aguda (n=71)	Valor de p
Cardíaco	35 (28,68)	22 (43,13)	13 (18,30)	0,004
Trauma	21 (17,21)	2 (3,92)	19 (26,76)	0,001
Respiratório	20 (16,39)	11 (21,56)	9 (12,67)	0,22
Pós-operatório de neurocirurgia	12 (9,83)	1 (1,96)	11 (15,49)	0,01
Pós-operatório de cirurgia geral	9 (7,37)	4 (7,84)	5 (7,04)	1,00
Neurológico	6 (4,91)	2 (3,92)	4 (5,63)	1,00
Queimado	3 (2,45)	0 (0)	3 (4,22)	0,26
Renal	3 (2,45)	2 (3,92)	1 (1,40)	0,57
Gastrointestinal	3 (2,45)	2 (3,92)	1 (1,40)	0,57
Toxicológico	2 (1,63)	0 (0)	2 (2,81)	0,50
Oncológico	2 (1,63)	1 (1,96)	1 (1,40)	1,00
Metabólico	1 (0,81)	1 (1,96)	0 (0)	0,41
Imunológico	1 (0,81)	0 (0)	1 (1,40)	1,00
Outros	4 (3,27)	3 (5,88)	1 (1,40)	0,30

Valores expressos como n (%).

As medianas e variações das medidas de cistatina C e creatinina sérica encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C (mg/l) e creatinina sérica (mg/dl) em pacientes com e sem lesão renal aguda.

	Todos (n=122)	Lesão renal aguda (n=51)	Sem lesão renal aguda (n=71)	Valor de p
Cistatina C 1 (mg/l) (n=122)	0,57 (0,30 - 3,47)	0,83 (0,32 - 3,47)	0,51 (0,30 - 1,04)	< 0,001
Cistatina C 2 (mg/l) (n=95)	0,64 (0,25 - 2,83)	0,91 (0,25 - 2,83) (n=42)	0,55 (0,33 - 0,86) (n=53)	< 0,001
Cistatina C 3 (mg/l) (n=48)	0,62 (0,34 - 3,97)	1,15 (0,47 - 3,97) (n=21)	0,57 (0,34 - 0,98) (n=27)	< 0,001
Creatinina sérica 1 (mg/dl) (n=122)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 1,00)	0,12
Creatinina sérica 2 (mg/dl) (n=104)	0,50 (0,10 - 2,20)	0,50 (0,20 - 2,20) (n=47)	0,40 (0,10 - 1,00) (n=57)	0,03
Creatinina sérica 3 (mg/dl) (n=84)	0,40 (0,20 - 2,40)	0,50 (0,20 - 2,40) (n=43)	0,40 (0,20 - 0,80) (n=41)	0,03

Valores expressos em mediana (variação).

Legenda: Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C, Creatinina sérica 1 - primeira medida de creatinina sérica, Creatinina sérica 2 - segunda medida de creatinina sérica, Creatinina sérica 3 - terceira medida de creatinina sérica.

Conforme se observa na Tabela 2, as medidas de cistatina C foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA desde a primeira medida, enquanto que as medidas de creatinina sérica só foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA a partir da segunda medida.

Na análise das medidas de cistatina C em mg/l coletadas entre 0 e 2h após a admissão na UTIP, a média foi de 0,97 ($\pm$ 0,69) no grupo com LRA (n=26) e 0,51 ($\pm$ 0,10) no grupo sem LRA (n=41) ($p < 0,001$). Na análise das medidas de cistatina C em mg/l coletadas entre 10 e 12h após a admissão na UTIP, a média foi de 1,05 ($\pm$ 0,50) no grupo com LRA (n=12) e 0,53 ($\pm$ 0,09) no grupo sem LRA (n=14) ($p < 0,001$). Na análise das medidas de cistatina C em mg/l coletadas entre 24 e 36h após a admissão na UTIP, a média foi de 1,04 ($\pm$ 0,58) no grupo com LRA (n=16) e 0,54 ($\pm$ 0,12) no grupo sem LRA (n=10) ($p < 0,001$).

No grupo de 51 pacientes com LRA diagnosticada durante a internação na UTIP segundo a classificação RIFLEp, a maioria (82,35%) dos pacientes recebeu este diagnóstico antes da internação na UTIP (n=6) ou no primeiro dia de internação na UTIP (n=36).

Dos 51 episódios de LRA, 2 (3,92%) episódios foram classificados como do tipo pós-renal, 13 (25,49%) episódios foram classificados como do tipo pré-renal e 36 (70,58%) episódios foram classificados como do tipo renal. Na Tabela 3, estão listados os valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes com LRA divididos pela classificação em pré-renal, renal e pós-renal.

Tabela 3 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes sem lesão renal aguda, com lesão renal aguda pré-renal, renal e pós-renal.

	Sem lesão renal aguda (n=71)	Pré-renal (n=13)	Renal (n=36)	Pós-renal (n=2)	Valor de p
Cistatina C1 (mg/l)	0,51 (0,3 - 1,04) *	0,57 (0,4 - 1,07) * #	0,92 (0,32 - 3,47) #	2,2 (1,38 - 3,06)	< 0,001
Cistatina C 2 (mg/l)	0,55 (0,33 - 0,86) (n=53) *	0,58 (0,47 - 0,92) (n=11) * #	1,02 (0,25 - 2,83) (n=30) #	1,93 (n=1)	< 0,001
Cistatina C 3 (mg/l)	0,57 (0,34 - 0,98) (n=27) *	0,54 (0,47 - 0,77) (n=4) *#	1,28 (0,64 - 3,97) (n=17) #		< 0,001

Valores expressos em mediana (variação).

Legenda: * valor de $p > 0,05$ na comparação entre 2 grupos. # valor de $p < 0,05$ na comparação entre 2 grupos, Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C.

Na comparação entre as primeiras medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,18$); na comparação entre as segundas medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,052$); na comparação entre as terceiras medidas de cistatina C em mg/l nos pacientes sem LRA e com LRA pré-renal não houve diferença significativa ($p=0,92$), mostrando que a cistatina C não foi capaz de distinguir pacientes com LRA pré-renal. Na comparação entre as medidas de cistatina C em pacientes com LRA pré-renal e LRA renal, houve diferença significativa nas 3 medidas, sendo que na análise das primeiras medidas foi encontrado $p=0,001$, das segundas medidas foi encontrado $p<0,001$ e das terceiras medidas foi encontrado $p=0,002$. As comparações entre os grupos sem LRA, com LRA pré-renal, renal e pós-renal em relação às medidas de cistatina C mostraram diferença significativa (Tabela 3).

Dos 51 pacientes com LRA, 6 (11,76%) foram tratados com diálise peritoneal e 45 (88,23%) foram manejados com tratamento conservador durante a internação. Nos 6 pacientes

submetidos à diálise, a mediana da primeira medida de creatinina C em mg/l foi de 0,83 (variação de 0,56 a 3,04) e nos pacientes manejados com tratamento conservador (n=45), a mediana foi de 0,78 (variação de 0,32 a 3,47) ($p=0,38$). A mediana da segunda medida de creatinina C em mg/l foi de 1,55 (variação de 1,19 a 2,83) em 5 pacientes submetidos à diálise e 0,84 (variação de 0,65 a 2,60) em 37 pacientes manejados com tratamento conservador ($p=0,003$). As medianas das diferenças entre as segundas e as primeiras medidas de creatinina C foram comparadas em pacientes com LRA que necessitaram ou não de terapia dialítica. Em relação à diferença entre a segunda e a primeira medida de creatinina C em mg/l, a mediana foi de 0,6 (variação de -0,21 a +0,79) nos pacientes que necessitaram de diálise (n=5) e de 0,04 (variação de -1,13 a +1,7) nos pacientes manejados com tratamento conservador (n=37) ($p=0,04$) (Figura 1), o que sugere que a velocidade de subida da creatinina C pode estar associada à necessidade de terapia dialítica.

Figura 1 - Gráfico tipo box-plot mostrando medianas, variações e intervalos interquartis da diferença entre a segunda e a primeira medida de creatinina C em pacientes que necessitaram de diálise e em pacientes manejados com tratamento conservador.

Na Tabela 4, os pacientes com diagnóstico de LRA foram divididos pela classificação RIFLEp com suas respectivas variações das medidas de creatinina C.

Tabela 4 - Valores de medianas e variações das medidas de cistatina C em pacientes com lesão renal aguda divididos pela classificação RIFLEp.

	<i>Risk</i>	<i>Injury</i>	<i>Failure</i>	Valor de p
Cistatina C 1 (mg/l)	0,61 (0,32 - 1,5) n=15	0,78 (0,44 - 1,83) n=17	1,05 (0,44 - 3,47) n=19	0,02
Cistatina C 2 (mg/l)	0,78 (0,25 - 1,24) n=13	0,81 (0,55 - 1,93) n=14	1,3 (0,58 - 2,83) n=15	0,001
Cistatina C 3 (mg/l)	0,64 (0,49 - 0,86) n=4	0,97 (0,47 - 1,85) n=8	1,48 (0,6 - 3,97) n=9	0,02

Valores expressos em mediana (variação).

Legenda: Cistatina C 1 - primeira medida de cistatina C, Cistatina C 2 - segunda medida de cistatina C, Cistatina C 3 - terceira medida de cistatina C.

Conforme observa-se na Tabela 4, houve diferença significativa na comparação entre os grupos com LRA divididos pela classificação RIFLEp.

Em 111 dos 122 pacientes envolvidos no estudo da cistatina C, houve medida do *clearance* de creatinina no primeiro dia de internação. Na comparação entre os grupos com LRA (n=46) e sem LRA (n=65) em relação ao *clearance* de creatinina medido, *clearance* de creatinina estimado, medidas de creatinina sérica e cistatina C sérica no primeiro dia de internação na UTIP, observou-se diferença significativa entre os grupos, exceto para a creatinina sérica, vide Tabela 5.

Tabela 5 - Comparações entre grupos com e sem lesão renal aguda no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

	Lesão renal aguda (n=46)	Sem lesão renal aguda (n=65)	Valor de p
<i>Clearance</i> de creatinina medido (ml/min/1,73m ²)	44,55 (0,40 - 270,00)	121 (40,70 - 374,00)	< 0,001
<i>Clearance</i> de creatinina estimado (ml/min/1,73m ²)	59,85 (11,00 - 335,00)	116,80 (56,70 - 247,50)	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	0,50 (0,20 - 2,10)	0,50 (0,20 - 1,00)	0,19
Cistatina C (mg/l)	0,78 (0,32 - 3,47)	0,51 (0,30 - 1,04)	< 0,001

Valores expressos em mediana (variação).

Na análise da correlação entre 111 medidas de cistatina C e *clearance* de creatinina medido no primeiro dia de internação na UTIP o coeficiente de Spearman (r) encontrado foi de -0,55 (IC95% -0,67 a -0,40) (p<0,001) (Figura 2). Na análise da correlação entre 111 medidas de *clearance* de creatinina estimado pela Fórmula de Schwartz e *clearance* de

creatinina medido no primeiro dia de internação na UTIP o coeficiente de correlação de Spearman (r) encontrado foi de 0,74 (IC95% 0,64 - 0,81) ($p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 2 - Correlação entre o *clearance* de creatinina medido (ml/min/1,73m^2) e a cistatina C (mg/l) no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Figura 3 - Correlação entre o *clearance* de creatinina medido e o *clearance* de creatinina estimado em ml/min/1,73m^2 no primeiro dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Na análise da correlação entre a creatinina sérica e a idade em pacientes sem disfunção renal ($n=65$), com *clearance* de creatinina medido $> 75\text{ml/min/1,73m}^2$, observou-se correlação significativa, sendo o coeficiente de correlação de Spearman (r) = 0,75 (IC95% 0,61 - 0,84) ($p < 0,001$). Na análise da correlação entre a cistatina C e a idade em pacientes sem

disfunção renal (n=65), não observou-se correlação significativa, sendo o coeficiente de correlação de Spearman (r) = 0,10 (IC95% -0,14 - +0,34) ($p=0,39$).

Foi construída a curva ROC para avaliação e comparação do desempenho da cistatina C com a creatinina sérica como biomarcadores de LRA (Figura 4). A AUC (*area under the curve*) para a cistatina C foi 0,77 e para a creatinina sérica foi 0,65.

Figura 4 - Curva ROC para diagnosticar *clearance* de creatinina medido < 75ml/min/1,73m².

Legenda: AUC - *area under the curve*.

Em relação à eficiência diagnóstica, estão detalhados os valores de *cut-off*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva para creatinina sérica e cistatina C na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de *cut-off*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança para creatinina sérica e cistatina C.

<i>Cut-off</i>	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Valor Preditivo Positivo (IC95%)	Valor Preditivo Negativo (IC95%)	Razão de Verossimilhança+ (IC95%)
Cistatina C (0,60mg/l)	0,73 (0,60; 0,85)	0,73 (0,61; 0,83)	0,64 (0,52; 0,76)	0,80 (0,72; 0,88)	2,71 (1,75; 4,18)
Creatinina sérica (0,50mg/dl)	0,75 (0,59; 0,86)	0,48 (0,36; 0,60)	0,49 (0,38; 0,59)	0,74 (0,64; 0,85)	1,44 (1,08; 1,91)

Legenda: IC95% - intervalo de confiança de 95%.

Discussão:

No presente estudo, mediu-se a cistatina C em pacientes no início da internação na UTIP em população heterogênea de pacientes pediátricos gravemente doentes. O grupo com LRA (41,8% dos pacientes) era composto por pacientes significativamente mais jovens, com escore PRISM maior e formado principalmente por cardiopatas (43,1%). As medidas de cistatina C no grupo de pacientes com LRA foram significativamente mais altas do que no grupo de pacientes sem LRA tanto no momento da admissão quanto 24 a 36 h após. As medidas de creatinina sérica da admissão não foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem LRA, confirmando a baixa sensibilidade da creatinina sérica para detecção de disfunção renal. A maioria (82,3%) destes pacientes com LRA foi diagnosticada segundo o critério RIFLEp antes ou no primeiro dia de internação na UTIP. Esses dados são consistentes com estudos epidemiológicos sobre LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes publicados recentemente (PLÖTZ, 2008; FREIRE, 2010; SCHNEIDER, 2010; ALKANDARI, 2011; SOLER, 2013; BRESOLIN, 2013; POLO, 2013) e estudos que avaliaram a cistatina C em pacientes pediátricos gravemente doentes (HERRERO-MORÍN, 2007; ATAEI, 2013). Estudos realizados em pacientes adultos internados na UTI já mostraram evidências de que a cistatina C é um marcador mais precoce e acurado de disfunção renal do que a creatinina sérica (HERGET-ROSENTHAL, 2004; NEJAT, 2010).

Neste estudo, as medidas de cistatina C foram significativamente mais altas em pacientes com LRA renal e pós-renal. Não houve diferença significativa na comparação entre as medidas de cistatina C dos pacientes sem LRA e dos pacientes com LRA pré-renal. Soto *et al* mostraram que a cistatina C sérica pôde distinguir pacientes adultos com LRA pré-renal no Departamento de Emergência (SOTO, 2010), mas este estudo envolveu 616 pacientes.

Observamos que nos pacientes submetidos a diálise, houve aumento significativo da cistatina C entre as primeiras 2 medidas, sugerindo que a velocidade de aumento do nível sérico de cistatina C pode estar associada à necessidade de terapia de substituição renal. Estudos realizados em pacientes adultos mostraram que o desempenho da cistatina C em prever necessidade de tratamento dialítico foi similar ao da creatinina sérica (PERIANAYAGAM, 2009; NEJAT, 2010).

Conforme a maior gravidade da LRA segundo a classificação RIFLEp, houve aumento dos níveis de cistatina C. Esse achado não foi avaliado em outros estudos envolvendo pacientes pediátricos.

Na análise das correlações entre cistatina C e *clearance* de creatinina estimado com o *clearance* de creatinina medido, observou-se correlação moderadamente negativa com a cistatina C e fortemente positiva com o *clearance* de creatinina estimado no primeiro dia de internação na UTIP.

A creatinina sérica sofre influência de vários fatores, incluindo idade, sexo e massa muscular. Como a cistatina C reflete a taxa de filtração glomerular, ela é um pouco mais alta em prematuros e neonatos, caindo progressivamente nos primeiros meses de vida até estabilização após os 2 anos de idade (HARMOINEM, 2000). Nós observamos que a creatinina sérica apresentou correlação fortemente positiva com a idade e a cistatina C não apresentou correlação significativa, assim como no estudo de Herrero-Morín *et al* (2007).

Na avaliação do desempenho da cistatina C e da creatinina sérica como biomarcadores de LRA pela análise da curva ROC a cistatina C apresentou uma performance melhor do que a creatinina sérica. Esses achados são consistentes com os estudos realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes, embora a AUC para cistatina C encontrada nestes estudos tenha sido maior. Herrero-Morín *et al* encontraram AUC de 0,85 para cistatina C sérica e AUC de 0,63 para creatinina sérica; Asilioglu *et al* encontraram AUC de 0,93 para cistatina C sérica e AUC de 0,63 para creatinina sérica; Ataei *et al* encontraram AUC de 0,92 para cistatina C sérica e AUC de 0,55 para creatinina sérica (HERRERO-MORÍN, 2007; ASILIOGLU, 2012; ATAEI, 2013).

Em 3 metanálises, que incluíram estudos envolvendo diferentes populações de pacientes, concluiu-se que a cistatina C sérica apresentou bom desempenho como marcador de disfunção renal (DHARNIDHARKA, 2002; ROOS, 2007; ZHANG, 2011).

Na avaliação dos valores de eficiência diagnóstica, o desempenho da cistatina C foi melhor do que o da creatinina sérica. O valor de *cut-off* obtido para cistatina C sérica foi o mesmo que o dos estudos de Herrero-Morín *et al* e Ataei *et al*, os quais também confirmaram superioridade da cistatina C na comparação com a creatinina sérica (HERRERO-MORÍN, 2007; ATAEI, 2013). Asilioglu *et al* obtiveram valores maiores de *cut-off* da cistatina C e também observaram superioridade na comparação com a creatinina sérica (ASILIOGLU, 2012).

Este estudo tem algumas limitações, entre elas, considerar o *clearance* de creatinina medido como "padrão ouro" da medida da taxa de filtração glomerular, embora seja o método usado na prática clínica e em outros estudos realizados em pacientes pediátricos gravemente doentes, e a diferença de idade entre os pacientes, por consequência, ampla variação entre os níveis séricos de creatinina.

Conclusão:

Concluimos que a cistatina C é melhor marcador do que a creatinina sérica para detectar LRA em pacientes pediátricos gravemente doentes. O uso da cistatina C sérica no lugar da creatinina sérica aumentou o número de pacientes identificados com diminuição da taxa de filtração glomerular. Este achado é importante, pois a detecção precoce de disfunção renal pode contribuir para a implantação de medidas visando à prevenção de insultos secundários, como estratégias para otimização da perfusão renal e ajuste de doses de drogas nefrotóxicas, que podem ter impacto positivo na diminuição da morbimortalidade da LRA.

Referências:

Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*. 2007;71:1028-1035.

Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M. 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. *Critical Care*. 2011 Jun 10;15(3):R146.

Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatric Nephrology*. 2009 May;24(5):929-41.

Asilioglu N, Acikgoz Y, Paksu MS, Gunaydin M, Ozkaya O. Is serum cystatin C a better marker than serum creatinine for monitoring renal function in pediatric intensive care unit? *Journal of Tropical Pediatrics*. 2012 Dec;58(6):429-34.

Ataei N, Bazargani B, Ameli S, Madani A, Javadilarijani F, Moghtaderi M, Abbasi A, Shams S, Ataei F. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatric Nephrology*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print].

Bardana EJ, Bennett WM, Porter GA. Multiple myeloma presenting as acute renal failure. Problems encountered in diagnosis. *Northwest Medicine*. 1968;67(10):965-968.

Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatric Nephrology*. 2013 Mar;28(3):485-92.

de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical Kidney Journal*. 2012 Apr;5(2):102-108.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002 Aug;40(2):221-6.

Freire KMS, Bresolin ANL, Farah CF, Carvalho FLC, Góes JEC. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2010;22(2):166-174.

Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatric Nephrology*. 2000 Nov;15(1-2):105-8.

Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*. 2004 Sep;66(3):1115-22.

Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, Concha A, Medina A. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Critical Care*. 2007;11:R59.

Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*. 2003 Apr;49(4):680-1.

Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Oct;25(10):3283-9.

Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, Jaber BL. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1025-1033.

Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JAE, Kneyber MCJ, Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of RIFLEp criteria. *Intensive Care Medicine*. 2008;34:1713-1717.

Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine*. 1988;16:1110-1116.

Polo JCG, Romero AAJ, Gil-Esparza MAGR, López-Herce CJ, Prudencio MGS, Lafever SNF, Alvarez CA. Morbimortality associated to acute kidney injury in patients admitted to pediatric intensive care units. *Medicina Intensiva*. 2013 Sep 17. [Epub ahead of print].

Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta analysis. *Clinical Biochemistry*. 2007 Mar;40(5-6):383-91.

Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2010 Mar;38(3):933-9.

Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CMJr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-263.

Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1985;45:97-101.

Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013 May;14(4):e189-95.

Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, Cunha L, Papoila AL, Devarajan P. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5:1745-1754.

Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*. 2005 Apr;9(2):R139-43.

Ye Y, Gai X, Xie H, Jiao L, Zhang S. Impact of thyroid function on serum cystatin C and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *Endocrine Practice*. 2013 May-Jun;19(3):397-403.

Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 Sep;58(3):356-65.