



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Thais Lira Cleto Yamane

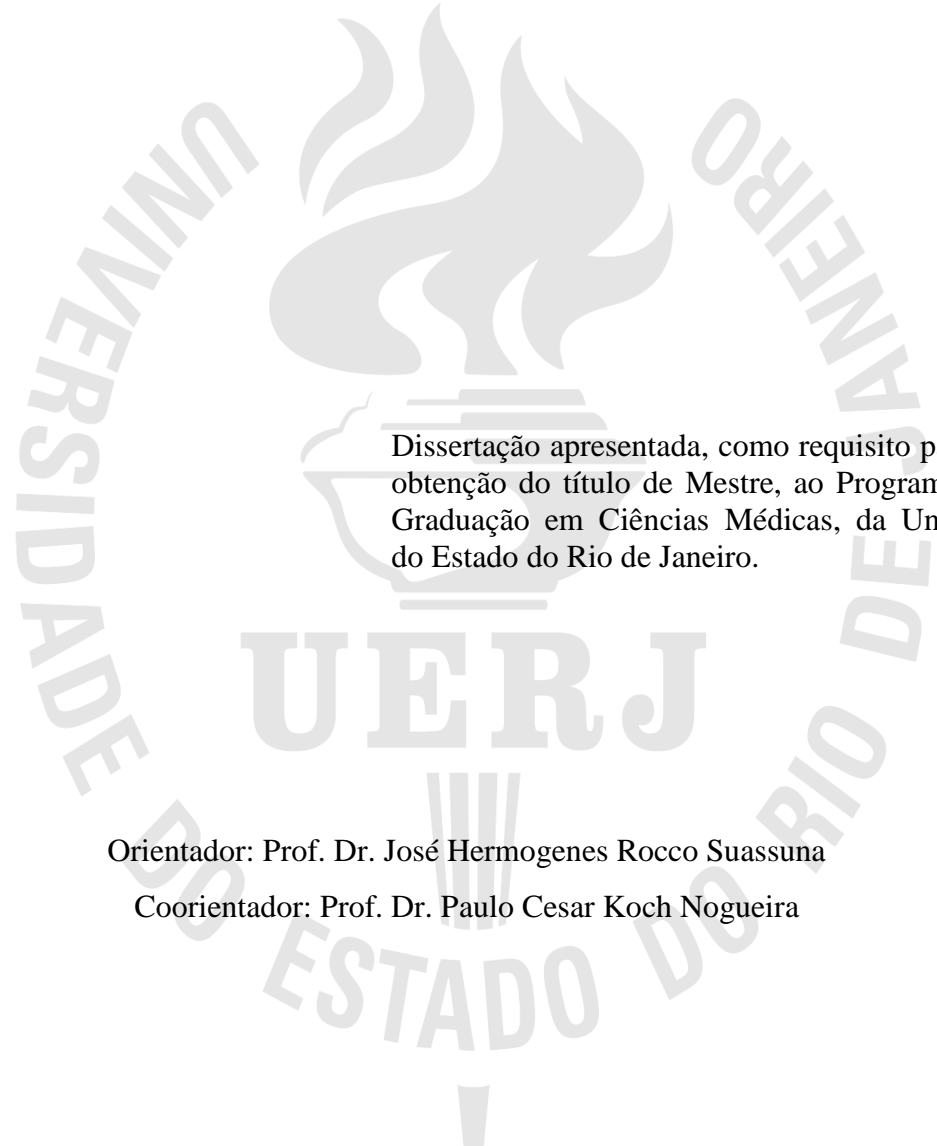
**Aspectos epidemiológicos da injúria renal aguda dialítica em pacientes
pediátricos no Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2019

Thais Lira Cleto Yamane

**Aspectos epidemiológicos da injúria renal aguda dialítica em pacientes pediátricos no
Rio de Janeiro**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. José Hermogenes Rocco Suassuna

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira

Rio de Janeiro

2019

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

Y19 Yamane, Thais Lira Cleto.

Aspectos epidemiológicos da injúria renal aguda dialítica em pacientes pediátricos no Rio de Janeiro / Thais Lira Cleto Yamane. – 2019.

101 f.

Orientador: José Hermogenes Rocco Suassuna.

Coorientador: Paulo César Koch Nogueira

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

1. Rins - Doenças - Teses. 2. Lesão Renal Aguda. 3. Terapia de Substituição Renal. 4. Crianças – Doenças - Teses. I. Suassuna, José Hermogenes Rocco. II. Nogueira, Paulo César Koch. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 613.24

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

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

Assinatura

Data

Thais Lira Cleto Yamane

**Aspectos epidemiológicos da injúria renal aguda dialítica em pacientes pediátricos no
Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de junho de 2019.

Orientador: Prof. Dr. José Hermogenes Rocco Suassuna

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira

Escola Paulista de Medicina

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Rachel Bregman

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Marcos Junqueira do Lago

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Henrique, meu amor maior e minha força motriz.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Dilma, por ter me estimulado, desde os primeiros passos, a seguir para onde eu desejasse ir. Por ter cuidado do meu filho para que eu pudesse me dedicar a esse trabalho.

Ao meu pai, Alan (*in memoriam*), por ter me ensinado a nunca desistir e a sempre buscar os melhores resultados em tudo o que eu me dedicasse a fazer.

Ao meu marido, Vítor, pelo apoio incondicional e suporte para que eu conseguisse concluir esse trabalho.

À minha madrinha, Marli, e à minha irmã, Iris, por terem sido presentes em todos os momentos em que precisei de ajuda.

Aos meus sogros, Magda e Riuitiro, pelas palavras de incentivo que me ajudaram a prosseguir.

Ao Prof. Dr. José Suassuna por todos os conhecimentos transmitidos e pela confiança que depositou em mim para que eu conduzisse esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Koch por me ter aberto as portas para o mundo da estatística, pela disponibilidade irrestrita e pela dedicação ao meu aprendizado.

Ao amigo Conrado por ter participado ativamente desse trabalho e por ter me incentivado a prosseguir.

A toda a minha família e aos meus amigos por todo o apoio e por terem sido compreensivos nas minhas ausências.

A curiosidade é mais importante que o conhecimento.

Albert Einstein

RESUMO

YAMANE, Thais Lira Cleto. **Aspectos epidemiológicos da injúria renal aguda dialítica em pacientes pediátricos no Rio de Janeiro**. 2019. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma condição grave e potencialmente fatal, principalmente em pacientes nos extremos de vida e na sua forma de apresentação mais grave, que envolve a necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS). Estudos epidemiológicos internacionais relatam mortalidade entre 11 e 63% em pacientes pediátricos submetidos a TRS. Entre as crianças que sobrevivem a um episódio de IRA, até 60% podem permanecer com alguma alteração residual na função renal. O objetivo do presente estudo foi descrever os aspectos epidemiológicos relacionados a IRA dialítica em pacientes de 0 a 18 anos no estado do Rio de Janeiro. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo a partir de uma base de dados secundária que continha dados de 35.435 registros de atendimentos a pacientes de todas as faixas etárias submetidos a terapias extracorpóreas em 135 hospitais da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 693 pacientes para esse estudo. Foi observada maioria de pacientes do sexo masculino (59,5%) e faixa etária menor que 2 anos (63%), com idade média da amostra de 3 anos e 9 meses. A maioria dos pacientes foi atendida em hospitais da rede privada (76,5%). Sessenta e sete por cento dos indivíduos apresentavam pelo menos 1 comorbidade, sendo a presença de comorbidades ainda mais prevalente em neonatos (88%). A principal etiologia para IRA foi sepse (58,4%), sendo a causa mais frequente desde 2002. A letalidade encontrada foi de 65,2%, sendo menor em pacientes acima de 12 anos de idade (50%). Os fatores associados a letalidade foram a faixa etária e a etiologia. A maior idade se confirmou como fator protetor para a morte (HR: 1,88 para óbito em neonatos quando comparados a pacientes acima de 12 anos). As etiologias mais relacionadas ao óbito foram asfixia perinatal seguida de sepse (HR: 5,28 para asfixia e HR: 4,05 para sepse quando comparados com doenças renais primárias). Esse estudo confirmou a elevada letalidade associada a IRA dialítica em pacientes pediátricos e trouxe dados importantes sobre seus principais aspectos, podendo contribuir para o planejamento de medidas preventivas que visem melhorar os desfechos desta condição.

Palavras-chave: Injúria Renal Aguda. Lesão Renal Aguda. Terapia de Substituição Renal. Terapia Renal Substitutiva. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

YAMANE, Thais Lira Cleto. **Epidemiology of acute kidney injury in children in Rio de Janeiro**. 2019. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Acute Kidney Injury (AKI) is a potentially life-threatening condition, especially in patients at the extremes of life and when Renal Replacement Therapy (RRT) is required. Epidemiological studies worldwide report mortality between 11 and 63% in pediatric patients submitted to RRT. Among children who survive an episode of AKI, up to 60% may remain with some residual impair in renal function. The aim of this study was to describe the epidemiological aspects related to dialysis requiring AKI in patients aged 0 to 18 years in the state of Rio de Janeiro. A retrospective observational study was carried out from a secondary database containing data from 35,435 patient records of all age groups submitted to extracorporeal therapies in 135 hospitals in the city of Rio de Janeiro and metropolitan area. After applying the inclusion and exclusion criteria, 693 patients were selected for this study. Most of the patients were male (59.5%) and were aged less than 2 years (63%), with a mean age of 3 years and 9 months. The majority of the patients were attended in private hospitals (76.5%). Sixty-seven percent of the subjects had at least 1 comorbidity, and the presence of comorbidities was even more prevalent in neonates (88%). The main etiology for AKI was sepsis (58.4%), being the most frequent cause since 2002. The lethality found was 65.2%, being lower in patients over 12 years of age (50%). Factors associated with lethality were age and etiology. The highest age was confirmed as a protective factor for death (HR: 1.88 for death in neonates when compared to patients over 12 years of age). The etiologies most related to death were perinatal asphyxia followed by sepsis (HR: 5.28 for asphyxia and HR: 4.05 for sepsis when compared to primary kidney diseases). This study confirmed the high lethality associated with dialytic AKI in pediatric patients and brought important data about its main aspects, and may contribute to the planning of preventive measures aimed at improve the outcomes of this condition.

Keywords: Acute kidney injury. Renal replacement therapy. Children. Adolescent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fisiopatologia da Injúria Renal Aguda isquêmica.....	20
Figura 2 –	Sistema de Diálise Peritoneal.....	33
Figura 3 –	Sistema de Hemodiálise.....	35
Figura 4 –	Seleção de pacientes para o estudo.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Evolução temporal das etiologias.....	47
Gráfico 2 –	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de acordo com a faixa etária.....	48
Gráfico 3 –	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias por fator desencadeante.....	48
Gráfico 4 –	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de acordo com o ano de observação.....	49
Gráfico 5 –	Evolução temporal do percentual da letalidade.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificações disponíveis para IRA	22
Tabela 2 –	Epidemiologia mundial da IRA Pediátrica.....	24
Tabela 3 –	Epidemiologia da IRA no Brasil.....	27
Tabela 4 –	Etiologias de IRA de acordo com o local e ano de estudo.....	29
Tabela 5 –	Perfil demográfico da amostra.....	42
Tabela 6 –	Estratificação por faixa etária.....	43
Tabela 7 –	Comorbidades por faixa etária.....	44
Tabela 8 –	Etiologia da IRA de acordo com a faixa etária.....	45
Tabela 9 –	Letalidade por faixa etária.....	47
Tabela 10 –	Tempo até óbito	49
Tabela 11 –	Regressão de Cox univariada: análise dos fatores associados a letalidade...	52
Tabela 12 –	Regressão de Cox multivariada: modelo cheio.....	52
Tabela 13 –	Regressão de Cox multivariada: modelo intermediário.....	54
Tabela 14 –	Regressão de Cox multivariada: modelo final.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AWARE	<i>Assessment of Worldwide Acute Kidney injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children</i>
ATP	Adenosina trifosfato
CID	Classificação Internacional de Doenças
ClCr	Clearance de creatinina
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CTIP	Centro de Terapia Intensiva Pediátrico
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
EIM	Erro Inato do Metabolismo
GN	Glomerulonefrite
GNDA	Glomerulonefrite Difusa Aguda
HD	Hemodiálise
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IRA	Injúria Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pRIFLE	<i>Pediatric RIFLE</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease</i>
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SQL	<i>Structured Query Language</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
Kg	Quilogramas
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL/min	Mililitros por minuto
m ²	Metros quadrados
k	Constante
≥	Maior ou igual
x	Multiplicação
<	Menor
mL/kg/h	Mililitros por quilograma por hora
h	Hora(s)
mL	Mililitro(s)
®	Marca registrada
N	Número de indivíduos
=	Igual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	OBJETIVOS	17
1.1	Geral	17
1.2	Específicos	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Conceito de Injúria Renal Aguda	18
2.2	Fisiopatologia da Injúria Renal Aguda	18
2.3	Classificação da Injúria Renal Aguda	20
2.4	Epidemiologia da Injúria Renal Aguda	23
2.4.1	<u>Epidemiologia mundial da Injúria Renal Aguda Pediátrica</u>	23
2.4.2	<u>Epidemiologia da Injúria Renal Aguda Pediátrica no Brasil</u>	26
2.4.3	<u>Etiologia da Injúria Renal Aguda Pediátrica</u>	28
2.5	Tratamento da Injúria Renal Aguda Pediátrica	30
2.5.1	<u>Tratamento conservador</u>	30
2.5.2	<u>Terapias Renais Substitutivas</u>	30
2.5.2.1	Indicações de TRS.....	31
2.5.2.2	Diálise peritoneal	32
2.5.2.3	Hemodiálise.....	34
3	METODOLOGIA	37
3.1	Desenho do estudo e descrição do banco de dados	37
3.2	População do estudo	38
3.3	Critérios de inclusão	38
3.4	Critérios de exclusão	38
3.5	Amostra	38
3.6	Análise estatística	39
4	RESULTADOS	41
4.1	Perfil demográfico da amostra	42
4.2	Comorbidades relacionadas a IRA	43
4.3	Etiologia da IRA	45
4.4	Letalidade e sobrevida após IRA	47

5	DISCUSSÃO	56
	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Etica em Pesquisa do HUPE.....	72
	ANEXO B – Interface para preenchimento dos dados do paciente atendido.....	76
	ANEXO C - Interface para preenchimento de dados clínicos do paciente atendido	77
	ANEXO D - Interface para prescrição do procedimento dialítico.....	78
	ANEXO E - Resumo do artigo de revisão publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia.....	79
	ANEXO F – Comprovação de submissão do artigo científico	80
	ANEXO G - Formato final do artigo científico submetido	81

INTRODUÇÃO

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

A ausência de padronização para o seu diagnóstico até os dias recentes, bem como a existência de mais de 30 definições publicadas para IRA,² impossibilitaram a determinação de sua magnitude, bem como a comparação entre os diferentes estudos sobre o tema. Os estudos mais amplamente disponíveis tratam principalmente de IRA com necessidade de TRS, relatando mortalidade entre 11 e 63% em pacientes pediátricos.^{3,4} Crianças que apresentam IRA têm tempo de internação e de permanência em Centro de Terapia Intensiva (CTIP) mais longos e maior necessidade de ventilação mecânica.^{5,6} Além disso, pacientes pediátricos que sobrevivem a um episódio de IRA podem evoluir com disfunção renal residual, manifesta pelo achado de proteinúria, hipertensão e redução da Taxa de filtração glomerular (TFG) em até 60% das crianças.⁷⁻⁹

A necessidade de uniformização na definição de IRA resultou na criação da primeira definição padronizada, publicada em 2004 e denominada RIFLE (do inglês *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*, em português risco, injúria, falência, perda e doença renal em estágio terminal).² Três anos após, esses critérios foram adaptados para a população pediátrica, dando origem ao pRIFLE (do inglês *pediatric RIFLE*, em português RIFLE pediátrico).¹⁰ Desde então esses critérios já sofreram outras duas modificações, sendo a mais recente o sistema de classificação do KDIGO (do inglês *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, em português Doença renal: melhorando os desfechos globais), publicado em 2012.¹¹

A TRS é o tratamento mais efetivo para IRA grave em pacientes criticamente enfermos. Os primeiros relatos do uso de hemodiálise (HD) em humanos datam da década de 40 quando Kolff et al descreveram o uso do então denominado “rim artificial” em uma paciente de 29 anos com glomerulonefrite crônica e uremia.¹² Em 1957, o mesmo autor descreveu os avanços nos equipamentos desenvolvidos até então e citou as indicações para o uso do rim artificial, incluindo IRA secundária a choque.¹³ Desde então, várias terapias voltadas para a IRA vêm sendo desenvolvidas. O uso de HD em crianças necessitou de mais

tempo para ser implementado, devido a dificuldades que ainda persistem nos dias atuais, tais como pequeno calibre dos vasos em pacientes pediátricos e necessidade de grandes volumes para preenchimento do circuito extracorpóreo.¹⁴ Em 1957, foi publicado o primeiro relato de casos de HD em pacientes pediátricos, descrevendo melhora clínica e maior facilidade no manejo conservador após seu emprego em 5 crianças de 2 a 14 anos de idade.¹⁴ No entanto, essa modalidade não se mostrou segura para lactentes e crianças pequenas. Nesse contexto, Segar et al descreveram a importância do uso da diálise peritoneal, especialmente nos menores que 1 ano e/ou com peso menor que 15kg.¹⁵

Desde os relatos iniciais de IRA até os dias atuais observa-se melhora significativa nas técnicas e disponibilidade dos procedimentos dialíticos, bem como uma mudança dramática na sua epidemiologia, principalmente nos aspectos etiológicos. Nos primeiros anos de estudo, as doenças renais primárias como glomerulonefrite aguda e síndrome hemolítico-urêmica eram as causas mais frequentes. Após o advento da terapia intensiva, sepse, cirurgias de grande porte (destacando-se as cardíacas) e problemas oncológicos tornaram-se as causas mais frequentes de IRA.^{16,17} Além disso, equipamentos para atender a crianças menores foram desenvolvidos. Em 2015 foi descrita a primeira hemodiálise em neonato com IRA usando um novo equipamento desenvolvido especificamente para essa faixa etária.¹⁸

A elevada morbimortalidade relacionada à IRA em pacientes pediátricos torna premente a necessidade de melhor compreensão sobre o tema. Existem poucos estudos sobre IRA em pacientes pediátricos no Brasil e, até a presente data, nenhum estudo multicêntrico envolvendo grande número de pacientes em TRS foi publicado. O objetivo do presente estudo é descrever aspectos epidemiológicos da IRA dialítica em pacientes entre 0 e 18 anos no estado do Rio de Janeiro, a partir de um registro multicêntrico de casos não selecionados, refletindo a realidade da IRA dialítica em um grande centro urbano, de um país de renda média, como o Brasil.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Descrever aspectos demográficos e etiológicos, assim como fatores desencadeantes e prognósticos, e letalidade em pacientes entre 0 e 18 anos, com diagnóstico de Injúria Renal Aguda, grave o suficiente para necessitar de Terapia Renal Substitutiva.

1.2 Objetivos específicos

- a) Analisar a letalidade associadas a IRA dialítica de acordo com a faixa etária;
- b) Analisar as principais etiologias da IRA dialítica em diferentes faixas etárias;
- c) Traçar a curva de sobrevida em pacientes pediátricos com IRA submetidos a TRS;
- d) Descrever os principais fatores associados a óbito em pacientes pediátricos com IRA dialítica;
- e) Analisar o impacto do método dialítico inicial sobre a letalidade da IRA.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito de Injúria Renal Aguda

A Injúria renal aguda é uma condição grave e prevalente em pacientes criticamente enfermos.¹⁰ Trata-se de redução súbita da função renal, classicamente subdividida em 3 tipos: IRA pré-renal, IRA intrínseca e IRA pós-renal.

A IRA pré-renal é uma resposta fisiológica que ocorre quando o fluxo sanguíneo para o rim é reduzido, seja por redução do volume intra-vascular efetivo (hipovolemia) ou por alterações hemodinâmicas (choque). Quando há funcionamento normal dos rins, uma vez que as condições predisponentes sejam resolvidas, ocorre a recuperação da função renal. A injúria pré-renal prolongada pode resultar em IRA intrínseca.¹ A IRA intrínseca geralmente é devida a injúria hipóxico-isquêmica aguda aos rins seguida por necrose tubular aguda. Também pode ocorrer como consequência de insultos nefrotóxicos (sejam drogas ou metabólitos como a mioglobina), precipitação de elementos (como o ácido úrico na síndrome de lise tumoral), glomerulonefrites ou nefrite túbulo-intersticial e sepse. A IRA pós-renal é causada por processos obstrutivos que acometem ambos os rins ou em caso de obstrução em rim único, tais como urolitíase ou lesão expansiva intra-abdominal obstruindo o trato urinário, não tendo sido citada como uma das principais causas de IRA nos estudos mais recentes sobre o tema em países desenvolvidos.¹⁹ Em países em desenvolvimento, no entanto, ainda é possível observar urolitíase com causa de IRA.²⁰

2.2 Fisiopatologia da Injúria Renal Aguda

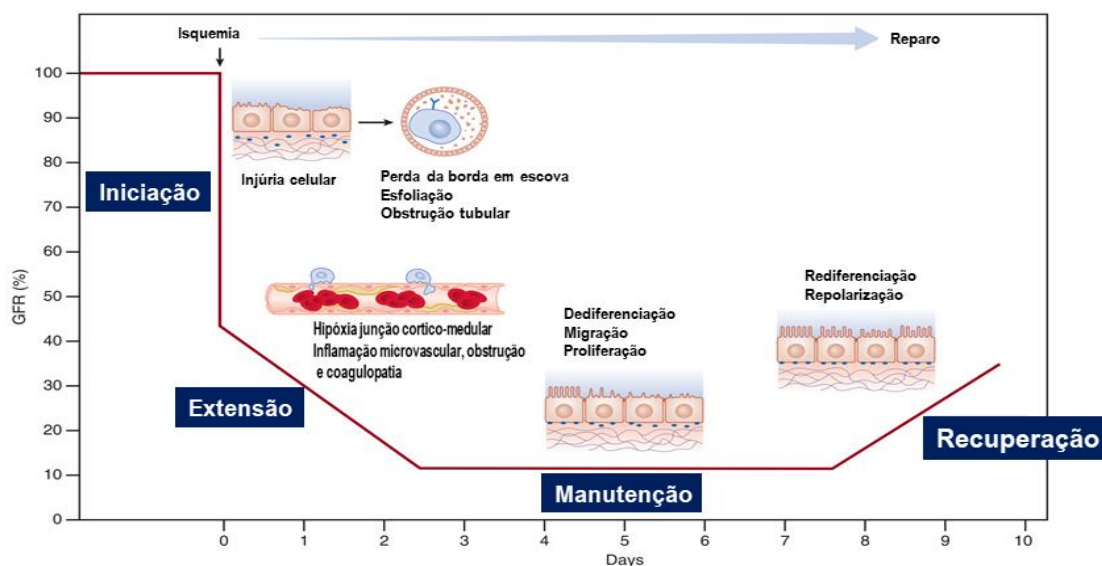
A perda súbita da função renal pode ser consequência de perfusão renal inadequada (por exemplo, hipotensão), obstrução vascular (arterial ou venosa), lesão direta das células renais (nefrotoxicidade) ou obstrução ao fluxo urinário.²¹ A isquemia renal é causa comum, podendo ocorrer de forma isolada ou como um dos componentes da IRA multifatorial.²¹

Na injúria renal associada a hipotensão, o fluxo sanguíneo renal diminui para níveis críticos que resultam em depleção severa dos níveis intracelulares de adenosina trifosfato (ATP) e consequente injúria às células tubulares renais, evoluindo com disfunção tubular.²² A isquemia renal rapidamente induz alterações funcionais e estruturais nas células dos túbulos proximais. A extensão dessas alterações depende da gravidade e da duração da isquemia.²³ Ocorre morte celular das células com grau mais elevado de injúria, resultando em desnudamento e obstrução tubular.²¹ Além disso, injúria isquêmica à musculatura lisa e células endoteliais contribui para as anomalias estruturais observadas na vasculatura renal na IRA isquêmica.²⁴

A fase seguinte ocorre durante a reperfusão, sendo promovida por hipóxia mantida, além da ativação de resposta inflamatória. Esses eventos são mais evidentes na junção corticomedular do rim.^{25,26} Nas células tubulares renais continua o processo de injúria e morte celular.²¹ Por outro lado, no túbulo proximal, onde o fluxo sanguíneo retornou a níveis próximos aos normais, inicia-se o processo de reparo celular.²¹

Na fase de recuperação as células retornam à sua diferenciação, a polaridade epitelial é restaurada e a função renal é reestabelecida.²⁷ Dessa forma, a função renal está diretamente relacionada a um ciclo de injúria e recuperação celular. (Figura 1)

Figura 1 - Fisiopatologia da Injúria Renal Aguda isquêmica



Fonte: Avner ED. *Pediatric Nephrology*.²¹ Tradução livre. Na fase inicial da IRA isquêmica há lesão celular mais evidente no túbulo proximal com perda da borda em escova, esfoliação e obstrução tubular. A fase de extensão ocorre a seguir, com lesão microvascular desencadeando inflamação, hipóxia na junção cortico-medular, obstrução e coagulopatia. Durante a fase de manutenção a TFG atinge um nadir quando o reparo celular começa. A fase de recuperação é marcada por rediferenciação e repolarização celulares com concomitantes recuperação funcional e melhora da TFG.

Estudos recentes demonstraram que a IRA relacionada a sepse tem fisiopatologia distinta. Essas evidências sugerem que a IRA relacionada a sepse pode ocorrer na ausência de hipoperfusão, que era o mecanismo tradicionalmente considerado responsável pela IRA nesse contexto.²⁸ Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que incubação de células epiteliais humanas com plasma de pacientes sépticos resulta em injúria e disfunção das células renais.²⁸ É provável que esses efeitos sejam causados por mediadores inflamatórios, que prejudicam a função das células tubulares, a ponto de, eventualmente, interromper o ciclo celular. Esses efeitos, associados a disfunção da microcirculação, podem ser um gatilho para a IRA associada a sepse.²⁹

2.3 Classificação da Injúria Renal Aguda

A primeira definição padronizada para IRA foi a classificação de RIFLE publicada em 2004. Trata-se um acrônimo com as iniciais em inglês das 5 fases propostas para a

classificação da IRA: risco (“risk”), injúria (“injury”), falência (“failure”), perda de função (“loss”) e doença renal em estágio terminal (“end stage renal disease”). Essa classificação baseou-se em dois marcadores para a função renal amplamente disponíveis: mudanças creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular e débito urinário.² Os valores considerados na sua elaboração, no entanto, refletiam-se em mudanças na TFG e na creatinina sérica de pacientes adultos, impossibilitando a aplicação em crianças. Nesse contexto, em 2007, foi publicada a adaptação dessa classificação para a faixa etária pediátrica. O RIFLE pediátrico (p-RIFLE) baseou-se na redução do clearance de creatinina estimado, para aferir alterações na função renal.¹⁰

Os avanços nos estudos sobre as consequências da IRA em pacientes criticamente enfermos evidenciaram que mesmo pequenos aumentos na creatinina sérica cursaram com maior mortalidade, o que levou ao desenvolvimento da classificação de AKIN (do inglês *Acute Kidney Injury Network*). O novo modelo classificou a IRA em 3 estágios de acordo com a gravidade, sendo o estágio 1 definido como aumento de 0,3mg/dL na creatinina sérica em relação ao valor basal.³⁰

Em 2012, a classificação de KDIGO foi estabelecida, com a proposta unificar as classificações existentes e simplificar e universalizar seu uso, uma vez que pode ser usada para pacientes adultos e pediátricos. Essa definição, também avalia duas características de fácil aferição: creatinina sérica (ou clearance de creatinina estimado para pacientes menores que 18 anos) e débito urinário.¹¹ Embora seja a classificação mais atual e adequada para a faixa etária pediátrica, ainda houve a necessidade de adaptação para o período neonatal, fase em que a fisiologia renal tem particularidades. Assim, foi publicada em 2015, a classificação de KDIGO para IRA no período neonatal.³¹ Nessa classificação considera-se a redução do débito urinário por um período menor como IRA estágio 2 e o valor absoluto de creatinina sérica maior ou igual a 2,5mg/dL é considerado estágio 3, uma vez que representa uma TFG menor que 10mL/min/1,73m² em neonatos. Outra particularidade é que o valor basal de creatinina é definido como o menor valor prévio, uma vez que a creatinina ao nascimento reflete a creatinina materna e fisiologicamente evolui com queda ao longo dos primeiros dias de vida.³¹

Na população pediátrica, o cálculo do clearance de creatinina (ClCr) é estimado pela fórmula de Schwartz, como resultado da multiplicação da estatura do paciente em centímetros por uma constante ($k = 0,413$), dividida pela creatinina sérica em mg/dL.³²

$$\text{Clearance de creatinina estimado (mL/min/1,73m}^2\text{)} = k \times \text{altura (cm)} / \text{Creatinina sérica(mg/dL)}$$

A tabela 1 ilustra as classificações para IRA descritas.

Tabela 1 - Classificações disponíveis para IRA (continua)

Classificação	Ano	Estágio	Creatinina	Débito urinário
RIFLE ²	2004	R	Aumento $\geq 1,5x$ ou Redução TFG $\geq 25\%$	$<0,5\text{mL/kg/h}$ por 6h $<0,5\text{mL/kg/h}$ por 12h
		I	Aumento $\geq 2x$ ou Redução TFG $\geq 50\%$	$<0,3\text{mL/kg/h}$ por 24h ou anúria por 12h
		F	Aumento $\geq 3x$ ou Creatinina $\geq 4\text{mg/dL}$	
		L	Falência persistente por > 4 semanas	
		E	Falência persistente por > 3 meses	
p-RIFLE ¹⁰	2007	R	Redução do ClCr estimado $\geq 25\%$	$<0,5\text{mL/kg/h}$ por 8h $<0,5\text{mL/kg/h}$ por 16h
		I	Redução do ClCr estimado $\geq 50\%$	$<0,3\text{mL/kg/h}$ por 24h ou anúria por 12h
		F	Redução do ClCr estimado $\geq 75\%$ ou ClCr estimado $< 35\text{mL/min/1,73m}^2$	
		L	Falência persistente por > 4 semanas	
		E	Falência persistente por > 3 meses	
AKIN ³⁰	2007	1	Aumento $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ou aumento para 150-200% do valor basal	$<0,5\text{mL/kg/h}$ por 6h $<0,5\text{mL/kg/h}$ por 12h
		2	Aumento para 200-300% do valor basal	$<0,3\text{mL/kg/h}$ por 24h ou anúria por 12h
		3	Aumento para $\geq 300\%$ do valor basal ou Cr $\geq 4\text{mg/dL}$ com aumento agudo de $0,5\text{mg/dL}$	
KDIGO ¹¹	2012	1	Aumento de $0,3\text{mg/dL}$ (em 48h) ou 150-200% (em 7 dias)	$<0,5\text{mL/kg/h}$ por 8h
		2	Aumento $\geq 200-300\%$	$<0,5\text{mL/kg/h}$ por 16h
		3	Aumento $\geq 300\%$, Cr $\geq 4\text{mg/dL}$ ou diálise ou TFG estimada $<35\text{mL/min/1,73m}^2$ para <18 anos	$<0,3\text{mL/kg/h}$ por 24h ou anúria por 12h

Tabela 1 - Classificações disponíveis para IRA (conclusão)

Classificação	Ano	Estágio	Creatinina	Débito urinário
KDIGO neonatal ³¹	2015	0	Sem aumento ou aumento <0,3mg/dL	≥0,5mg/kg/h
		1	Aumento ≥0,3mg/dL em 48h ou aumento ≥1,5-1,9x valor de referência em 7 dias	<0,5mg/dL por 6-12h
		2	Aumento ≥ 2,0-2,9x valor de referência	<0,5mg/dL por ≥ 12h
		3	Aumento ≥3x valor de referência ou Cr≥2,5mg/dL ou diálise	<0,3mg/dL por ≥24h ou anúria por ≥12h

2.4 Epidemiologia da Injúria Renal aguda em pacientes pediátricos

2.4.1 Epidemiologia Mundial da Injúria Renal Aguda Pediátrica

Dados epidemiológicos demonstrando o significativo custo financeiro e elevada morbimortalidade associados a IRA³³ tornaram os estudos sobre o tema em pacientes pediátricos mais frequentes na literatura nos últimos anos. No entanto, esses estudos ainda se concentram em países desenvolvidos. Os dados sobre as características da IRA países em desenvolvimento permanecem escassos.

O primeiro grande estudo epidemiológico foi publicado em 2010, usando o p-RIFLE para o diagnóstico de IRA.⁵ Foi demonstrada uma incidência de IRA de 11% em pacientes entre 31 dias e 21 anos de vida, admitidos em CTIP, em um único centro norte-americano. Estudo posterior, multicêntrico, no mesmo país, descreveu uma incidência de 3,9 casos/1000 hospitalizações, tendo havido necessidade de TRS em 8,8% dos pacientes. Os autores também relataram maior mortalidade no grupo que necessitou de TRS (27,1% versus 14,2% p<0,001).³⁴ Uma avaliação prospectiva de 226 crianças entre 0 e 14 anos, submetidas a TRS, em centro único na Nova Zelândia, no período de 2001-2006, observou uma mortalidade de 11%.¹⁶

Novos estudos vêm sendo publicados utilizando a classificação do KDIGO como critério para o diagnóstico de IRA. Uma coorte retrospectiva de 8260 pacientes admitidos em Centro de Terapia Intensiva (CTI), dos quais 974 tiveram o diagnóstico de IRA de acordo

com os critérios do KDIGO, observou uma mortalidade de 25,3% em 28 dias, sendo a mortalidade maior nos pacientes que não recuperaram a função renal no período de observação (40,5% x 11,2%, $p < 0,01$).³⁵ Mais recentemente, uma análise prospectiva de 4984 pacientes entre 3 meses e 25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes, encontrou uma incidência de 26,9% de IRA em qualquer estágio. A mortalidade foi de 11%, em pacientes com IRA estágio 2 ou 3, versus 3,4% nos pacientes que não desenvolveram IRA.³⁶ Outro grande estudo epidemiológico, conduzido nos Estados Unidos e publicado em 2014, avaliou neonatos prematuros de extremo baixo peso. A incidência de IRA foi 39,8%, com base na classificação de KDIGO modificada para o período neonatal, com maior mortalidade e tempo de internação conforme a gravidade do paciente.³⁷

Os estudos disponíveis sobre a epidemiologia da IRA pediátrica em países em desenvolvimento são, em sua maioria, estudos observacionais conduzidos em centro único. Uma exceção é um estudo envolvendo 388.736 pacientes menores que 18 anos admitidos em 27 hospitais chineses que relatou uma incidência de IRA (definida pelo critério AKIN) de 0,32% e mortalidade de 3,4% em pacientes que desenvolveram IRA em qualquer estágio.³⁸ Estudos realizados na Nigéria, Índia, Tailândia, Paquistão e demonstraram mortalidade de 41,5%, 50,4% e 30% respectivamente.^{20,39-41}

Uma tabulação dos dados sobre a Epidemiologia mundial da IRA é apresentada na tabela 2.

Tabela 2 - Epidemiologia mundial da IRA Pediátrica (continua)

País	Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de IRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	% TRS*	Incidência (%)	Mortalidade (%)	Mortalidade de TRS (%)
Nigéria ⁴²	2004	Prospectivo Centro único	Definição não padronizada	Pacientes 0 -15 anos admitidos com diagnóstico de IRA	123	53	---	43,9	---
Tailândia ³⁹	2006	Retrospectivo Centro único	Definição não padronizada	Pacientes 1mês – 17 anos com diagnóstico de IRA em hospital tailandês	311	17,6	---	41,5	63,6

Tabela 2 - Epidemiologia mundial da IRA Pediátrica (continuação)

País	Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de IRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	% TRS*	Incidência (%)	Mortalidade (%)	Mortalidade TRS (%)
Nova Zelândia ¹⁶	2008	Retrospectivo Centro único	Apenas pacientes que necessitaram de TRS	Pacientes 0-15 anos submetidos a TRS por IRA	226	100	---	---	11
Estados Unidos ⁵	2010	Retrospectivo Centro único	RIFLE	Pacientes 31 dias-21 anos admitidos em CTIP	3.396	1,2	10	30-32	42,5
Estados Unidos ³⁴	2013	Retrospectivo Multicêntrico	Pacientes com diagnóstico de IRA pelo CID	Pacientes 0-18 anos internados em 4121 hospitais do país em 2009	2.644.263	8,8	0,39	15,3	---
China ³⁸	2013	Prospectivo Multicêntrico	AKIN	Pacientes 15 dias – 18 anos admitidos em 27 hospitais em 2008	388.736	15,1	0,32	3,4	---
			Pacientes com diagnóstico de IRA pelo CID						
Estados Unidos ³⁷	2014	Retrospectivo Centro único	KDIGO	Recém-natos com peso ≤1500g admitidos em UTIN de 2008-2011	455	0,55	39,8	14,4	---
Estados Unidos ³⁵	2015	Retrospectivo Centro único	KDIGO	Pacientes 1 mês – 21 anos admitidos em CTIP 2003-2012	8260	17,7	11,8	25,3	---

Tabela 2 - Epidemiologia mundial da IRA Pediátrica (conclusão)

País	Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de IRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	% TRS*	Incidência (%)	Mortalidade (%)	Mortalidade TRS (%)
Estados Unidos ³⁶	2017	Prospectivo Multicêntrico	KDIGO	Pacientes 3 meses-25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes	4984	1,5	26,9	5,5	---
Paquistão ²⁰	2017	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 1 mês – 15 anos com diagnóstico de IRA admitidos em 1 ano	116	53	---	5,3	---
Índia ⁴¹	2017	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 2 meses – 18 anos admitidos em CTIP em 1 ano	380	19	14	36	---

*TRS: Terapia Renal Substitutiva **CID: Classificação Internacional de Doenças

2.4.2 Epidemiologia da Injúria Renal Aguda Pediátrica no Brasil

Poucos são os estudos sobre a epidemiologia da IRA em pacientes pediátricos no Brasil. Estudo retrospectivo com crianças de 0 a 12 anos com IRA dialítica submetidas a diálise peritoneal realizado no Paraná em 2009 observou mortalidade global de 53,3%. A mortalidade foi ainda mais elevada (73,9%) no período neonatal.⁴³ Por outro lado, um grupo de Santa Catarina selecionou 110 crianças de 1 mês a 15 anos de idade, usando como critério de inclusão valor de creatinina sérica acima do valor de referência normal para a idade e estatura, observando uma mortalidade global menor (33,6%). É provável que isso seja explicado pelo fato de os pacientes menores que 1 mês terem sido excluídos e, também, pela inclusão de pacientes que ainda não haviam atingido o estágio mais grave da IRA.⁴⁴ Estudos que utilizaram o pRIFLE para diagnóstico e classificação do estágio da IRA em pacientes

admitidos em unidades de terapia intensiva pediátrica mostraram que, os pacientes que desenvolveram IRA durante a internação, apresentaram maior taxa de mortalidade e tempo de internação do que os pacientes que mantiveram função renal normal.^{44,45} Pesquisa mais recente, limitada a IRA relacionada a sepse, evidenciou mortalidade de 33,7%, tendo como principais fatores de risco para mortalidade duração da internação, uso de ventilação mecânica, hipoalbuminemia e necessidade de diálise.⁴⁶ Um estudo epidemiológico prospectivo que utilizou pRIFLE e os critérios de KDIGO para o diagnóstico de IRA encontrou prevalência similar de IRA com o uso de ambos (49,4 e 46,2% respectivamente).⁴⁷ A mortalidade observada foi 11,4% para pacientes com IRA diagnosticada pelo pRIFLE e 12,2% nos pacientes com diagnóstico de IRA pelos critérios de KDIGO.⁴⁷ A tabela 3 apresenta os dados epidemiológicos disponíveis sobre a IRA pediátrica no Brasil.

Tabela 3 - Epidemiologia da IRA no Brasil

Ano	Desenho do estudo	Critério diagnóstico de IRA	Características dos pacientes	Número de pacientes	% TRS	Incidência	Mortalidade (%)
2008 ⁴³	Retrospectivo Centro único	Pacientes submetidos a Diálise Peritoneal	Pacientes 0-12 anos admitidos em CTIP ou UTIN que necessitaram de DP entre 2002 e 2006	45	100	---	53,3
2009 ⁴⁸	Prospectivo Centro único	Creatinina acima do valor de referência para idade/estatura	Pacientes 0-15 anos com IRA admitidos em CTIP entre 2002-2004	110	49,1	8	33,6
2013 ⁴⁴	Prospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 28 dias-15 anos admitidos em CTIP durante 3 meses	126	12	46	36,2
2015 ⁴⁵	Retrospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 29 dias – 18 anos admitidos em CTIP em 1 ano	375	---	54,9	16
2016 ⁴⁷	Prospectivo Centro único	pRIFLE/KDIGO	0 – 20 anos admitidos em CTIP em 6 meses	160	----	51,3% (pRIFLE) 42% (KDIGO)	11,4% (pRIFLE) 12,2% (KDIGO)
2017 ⁴⁶	Retrospectivo Centro único	pRIFLE	Pacientes 1mês -11 anos admitidos em CTIP em 4 anos com diagnóstico de sepse e IRA	77	42,8	---	33,7

2.4.3 Etiologia da Injúria Renal Aguda Pediátrica

Como mencionado, os primeiros estudos epidemiológicos sobre IRA relatavam doenças renais primárias como causa frequente.⁴⁹ Com o advento da terapia intensiva e dos avanços tecnológicos que melhoraram a assistência ao paciente criticamente enfermo, observa-se notável mudança etiologias da IRA. Atualmente a IRA multifatorial é uma realidade. No ambiente da terapia intensiva, é comum o mesmo paciente permanecer exposto, por exemplo, a sepse, choque e nefrotoxicidade por drogas. Além disso, complexas cirurgias cardíacas e tratamento quimioterápico para neoplasias também evoluíram e se tornaram mais amplamente disponíveis, aumentando a exposição ao risco de IRA relacionada a esses cuidados de saúde.

Essas mudanças etiológicas são mais evidentes em países desenvolvidos, onde mais estudos sobre IRA estão disponíveis. Um deles, envolvendo pacientes admitidos entre 1999 e 2001, em um centro terciário nos Estados Unidos, ainda relatava isquemia como principal causa de IRA (21%) seguida por nefrotoxicidade (16%) e sepse (11%).⁵⁰ Esses casos ocorreram antes da difusão dos conceitos publicados pela “Campanha sobrevivendo à sepse” (em inglês, *Surviving sepsis campaign*), quando início de antibioticoterapia parenteral e expansão volêmica precoces passaram a ser recomendados como terapia indispensável para redução da mortalidade a ela relacionada.⁵¹ Em países desenvolvidos, dados atuais apontam a sepse e cirurgias cardíacas como agentes etiológicos relacionados à IRA em pacientes criticamente enfermos.^{34,52} Quando estendemos a avaliação a pacientes hospitalizados em setores de menor complexidade, a importância da nefrotoxicidade como fator etiológico se torna mais evidente pois, embora muito presente no ambiente de terapia intensiva, seu papel no desenvolvimento da IRA fica mais claro se avaliada na ausência de outros fatores de risco. Goldstein *et al* descreveram o desenvolvimento de IRA em um terço das admissões em setor de baixa complexidade, em pacientes recebendo aminoglicosídeos por ≥ 3 dias ou pacientes que receberam ≥ 3 drogas nefrotóxicas durante a internação.⁵³ Em neonatos, além da sepse, nefrotoxicidade e cirurgia cardíaca, a asfixia perinatal também tem um papel importante como etiologia da IRA.⁵⁴

Em países em desenvolvimento, as doenças renais primárias ainda são causas importantes de IRA na população pediátrica. Estudo multicêntrico na China, publicado em 2013, observou a glomerulonefrite aguda como principal responsável pela IRA na população estudada, seguida por desidratação severa.³⁸ Estudo mais recente em centro único no

Paquistão destacou as doenças renais primárias como principais causas de IRA em pacientes de 1 mês a 15 anos, sendo responsáveis por 63,8% dos casos de IRA na população estudada, seguidas pelas uropatias obstrutivas, que foram causa de 24,1% dos casos.²⁰

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

Tabela 4 - Etiologias de IRA de acordo com o local e ano de estudo

Ano	Local do estudo	Características dos pacientes	Principais etiologias da IRA
2005 ⁵⁰	Estados Unidos	Pacientes 0-21 anos com diagnóstico de IRA.	Isquemia, Nefrotoxicidade e Sepses
2006 ³⁹	Tailândia	Pacientes 0 -17 anos com diagnóstico de IRA	Sepses, Hipovolemia e GNDA
2007 ¹⁰	Estados Unidos	Pacientes 0-21 anos com IRA.	Pneumonia, Sepses e Choques
2007 ⁴	Estados Unidos	Pacientes 0 - 25 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua	Sepses, Transplante de medula óssea e Doenças Cardíacas
2008 ¹⁶	Nova Zelândia	Pacientes 0 - 15 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal	Cirurgia Cardíaca, Síndrome Hemolítico-urêmica e Sepses
2010 ⁵²	Espanha	Pacientes com idade média 52 meses que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua	Doenças Cardíacas, Sepses e Exacerbação de falência renal.
2013 ³⁴	Estados Unidos	Pacientes de 0-18 anos admitidos em 4121 hospitais	Choques, Sepses e Doenças Hepáticas
2013 ³⁸	China	Pacientes 0-17 anos admitidos em 27 hospitais	Glomerulonefrite aguda, Desidratação severa e Síndrome Nefrótica
2016 ⁴¹	Índia	Pacientes 0 – 18 anos admitidos em CTIP em 1 hospital	Choques, Sepses e Falência Respiratória
2016 ²⁰	Paquistão	Pacientes de 0 – 15 anos admitidos em 1 hospital	Glomerulonefrite pós-infecciosa, Urolitíase e GN crescêntica

2.5 Tratamento da Injúria Renal Aguda Pediátrica

2.5.1 Tratamento conservador

Uma vez que a IRA é identificada em fase inicial, intervenções com o objetivo de mitigar seu agravamento devem ser adotadas. Essas incluem: melhora do estado hemodinâmico; minimização da exposição a agentes nefrotóxicos, tais como radiocontrastes e drogas como aminoglicosídeos; manutenção da normovolemia, evitando a sobrecarga de volume após ressuscitação inicial; e nutrição adequada.⁵⁵

A dopamina, catecolamina precursora da norepinefrina, era classicamente indicada para o tratamento farmacológico da IRA pelo seu efeito vasodilatador, que promoveria melhora do fluxo sanguíneo renal, além de aumentar do débito urinário às custas de natriurese.⁵⁶ Estudos sobre sua eficácia, no entanto, demonstraram que seu uso não promovia redução da mortalidade ou na necessidade de TRS⁵⁷ e, ainda, que a dopamina poderia piorar a perfusão e função renais.⁵⁸ Dessa forma, o uso de dopamina como tratamento para IRA não é mais recomendado.

Outra classe de drogas frequentemente utilizada para o tratamento da IRA são os diuréticos. Embora o aumento do débito urinário facilite o manejo da IRA, em estudo randomizado e controlado a conversão de IRA oligúrica em IRA não oligúrica não resultou em mudanças na taxa de recuperação renal ou na necessidade de TRS.⁵⁹

2.5.2 Terapias Renais Substitutivas

As TRSs são o tratamento mais efetivo para IRA grave em pacientes criticamente enfermos. O momento ideal para seu início, bem como sua nomenclatura, são focos de discussão atuais na literatura.

O termo “Terapia Renal Substitutiva” é usado habitualmente para descrever terapias dialíticas. No entanto, as terapias dialíticas não substituem todas as funções dos rins, atuando como uma terapia de suporte capaz de corrigir distúrbios metabólicos e sobrecarga de volume

enquanto não ocorre a recuperação da função renal.⁶⁰ Sendo assim, alguns autores propõem a mudança desse conceito, com a adoção do termo “Suporte Renal Artificial”.^{55,60}

Uma vez que a TRS é indicada, é necessário definir qual será a melhor modalidade a ser empregada em cada caso. As modalidades de TRS podem ser divididas em terapias extra-corpóreas, quando há necessidade de circulação de sangue por um circuito extra-corpóreo, e diálise peritoneal.

2.5.2.1 Indicações de TRS

O momento de início de TRS permanece tema controverso na literatura. Classicamente, as indicações para início de terapias dialíticas foram extrapoladas das indicações para instituição de TRS na Doença Renal Crônica (DRC), ou seja: distúrbios metabólicos e/ou eletrolíticos não controlados por terapias medicamentosas; uremia sintomática; sobrecarga de volume grave levando a hipertensão arterial, edema pulmonar e falência cardíaca e/ou pulmonar.^{61,62} Essas alterações, no entanto, ocorrem tardiamente no curso da IRA. Estudos sobre desfechos da IRA em crianças evidenciaram que, quanto maior a sobrecarga de volume do paciente no momento em que a TRS é iniciada, menor é sua sobrevida.^{63,64} De acordo com essas evidências, advoga-se o início da TRS precocemente em pacientes oligoanúricos, especialmente em pacientes com sobrecarga de volume acima de 10-20%.⁶⁵ O cálculo da sobrecarga de volume é feita baseada no balanço hídrico do paciente e no seu peso no momento da admissão na UTIP, de acordo com a fórmula abaixo⁵⁵:

$$\frac{[(\text{volume de líquidos administrados em litros}) - (\text{volume eliminado em litros})]}{\text{Peso na admissão na UTIP em Kg}}$$

Sendo assim, a principal e mais precoce indicação atual para início de TRS é a necessidade de remoção de líquidos, seja por sobrecarga de volume ou pela necessidade de impedir balanço hídrico positivo em pacientes que precisam receber elevado volume de fluidos (nutrição, hemoderivados, medicamentos em infusão contínua).^{55,66-69} Não existe consenso sobre valores de exames laboratoriais relacionados a distúrbios metabólicos e/ou eletrolíticos que indiquem início de TRS.⁶² No entanto, uremia severa e hipercalemia

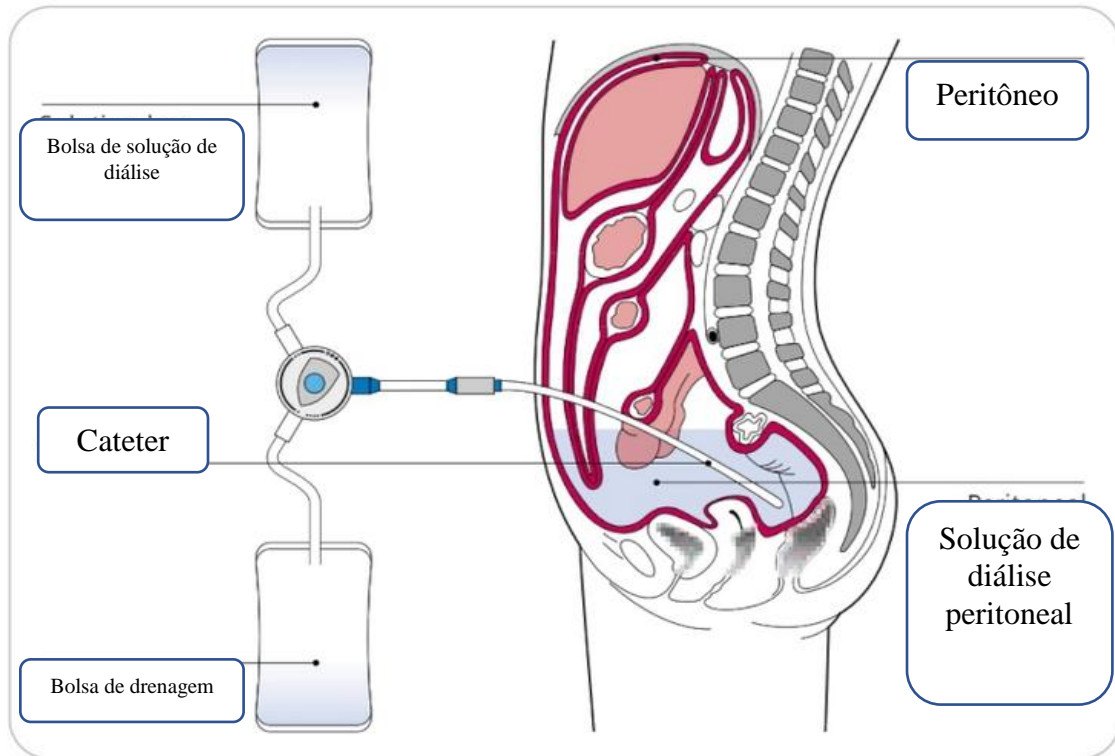
refratárias às medidas medicamentosas e acidose metabólica refratária permanecem como indicação de TRS em pacientes criticamente enfermos.⁶⁶

2.5.2.2 Diálise Peritoneal

A Diálise Peritoneal (DP) é um método de TRS em que ocorre o transporte de solutos e água através de uma membrana que separa líquidos contidos em duas cavidades: o sangue no capilar peritoneal e a solução de diálise, que é infundida e permanece na cavidade peritoneal por determinado período de tempo.⁷⁰ Dessa forma, o sistema da DP consiste em 3 componentes principais: a membrana peritoneal, a microcirculação peritoneal e o líquido de diálise.²¹ O líquido de diálise é inserido na cavidade peritoneal através de um cateter instalado cirurgicamente. O volume a ser infundido é calculado de acordo com o tamanho corporal do paciente e com sua condição clínica.²¹ As soluções de diálise mais amplamente disponíveis contêm altas concentrações de glicose, que geram um gradiente osmótico, responsável pela remoção de líquidos do paciente (ultrafiltração).²¹ A solução de diálise contém, ainda, um tampão, necessário para corrigir a acidose metabólica, e eletrólitos, que atuam na manutenção do equilíbrio eletrolítico.²¹

Os cateteres específicos para Diálise Peritoneal geralmente são flexíveis, confeccionados em silicone ou poliuretano. São instalados através de cirurgia aberta ou videolaparoscópica, podendo o procedimento ser realizado à beira do leito. Ele contém uma porção intraperitoneal, que apresenta óstios por onde são feitas a infusão e a drenagem do fluido de diálise. Apresenta também uma porção extracorpórea, que fica ligada a um circuito fechado, onde são conectados o recipiente que contém o líquido de diálise e o recipiente que receberá o líquido drenado da cavidade peritoneal.²¹ O cateter mais utilizado em pacientes pediátricos é o Cateter de Tenckhoff.²¹ A figura 2 ilustra o sistema de DP descrito.

Figura 2 - Sistema de Diálise Peritoneal



Fonte: <https://www.fresenius.com/dialysis>. Um cateter instalado na cavidade peritoneal é usado para a infusão da solução de diálise na cavidade peritoneal. O líquido permanece na cavidade peritoneal por um tempo determinado pelo médico prescritor. Após esse tempo, o líquido é drenado da cavidade peritoneal pelo mesmo cateter e armazenado em uma bolsa de drenagem.

Os componentes da prescrição da DP incluem:

- Composição da solução de diálise. A concentração do agente osmótico deve ser escolhida de acordo com a necessidade de ultrafiltração do paciente. Quanto maior a concentração, maior a capacidade de ultrafiltração do método.⁷¹
- Volume de infusão a cada troca. Deve ser determinado de acordo com o peso do paciente. Em IRA o volume prescrito é 10-20mL por kg de peso corporal.^{69,72}
- Tempo de terapia e número de trocas que deverão ser realizadas nesse período. No contexto da IRA a DP deve ser contínua⁷² e o número de trocas será estabelecido de acordo com os objetivos de ultrafiltração e de controle metabólico.⁷³

A DP oferece as seguintes vantagens se comparada à HD:^{68,72}

- Não é necessário o uso de anticoagulação, reduzindo, assim, o risco de sangramentos;
- Tem menor custo;

- c) O cateter de peritoneal é tecnicamente de instalação mais simples do que o acesso vascular. Por esse motivo, esse método é o preferido para recém-natos e crianças pequenas, quando o acesso vascular pode ser de difícil obtenção e manutenção;
- d) Promove ultrafiltração contínua, com menor potencial de instabilização hemodinâmica por remoção excessiva de fluidos; Sendo assim, pode ser utilizada em pacientes com instabilidade hemodinâmica, notadamente em recém-natos e lactentes em pós-operatório de cirurgias cardíacas;⁶⁶
- e) Pode ser executada pela equipe da unidade onde a criança encontra-se internada, sem necessidade de equipe especializada, além de dispensar o uso de tecnologia avançada.^{66,68,73}

Por outro lado, o método apresenta algumas limitações. É contra-indicado em pacientes com hérnias diafragmáticas, cirurgia abdominal recente, sepse de foco abdominal ou malignidade intra-abdominal.⁶⁶ Além disso, oferece clearance mais lento de solutos comparando-se à HD, o que é um fator limitante em casos de intoxicações agudas, síndrome de lise tumoral, hipercalemia sintomática e hiperamonemia.^{68,74}

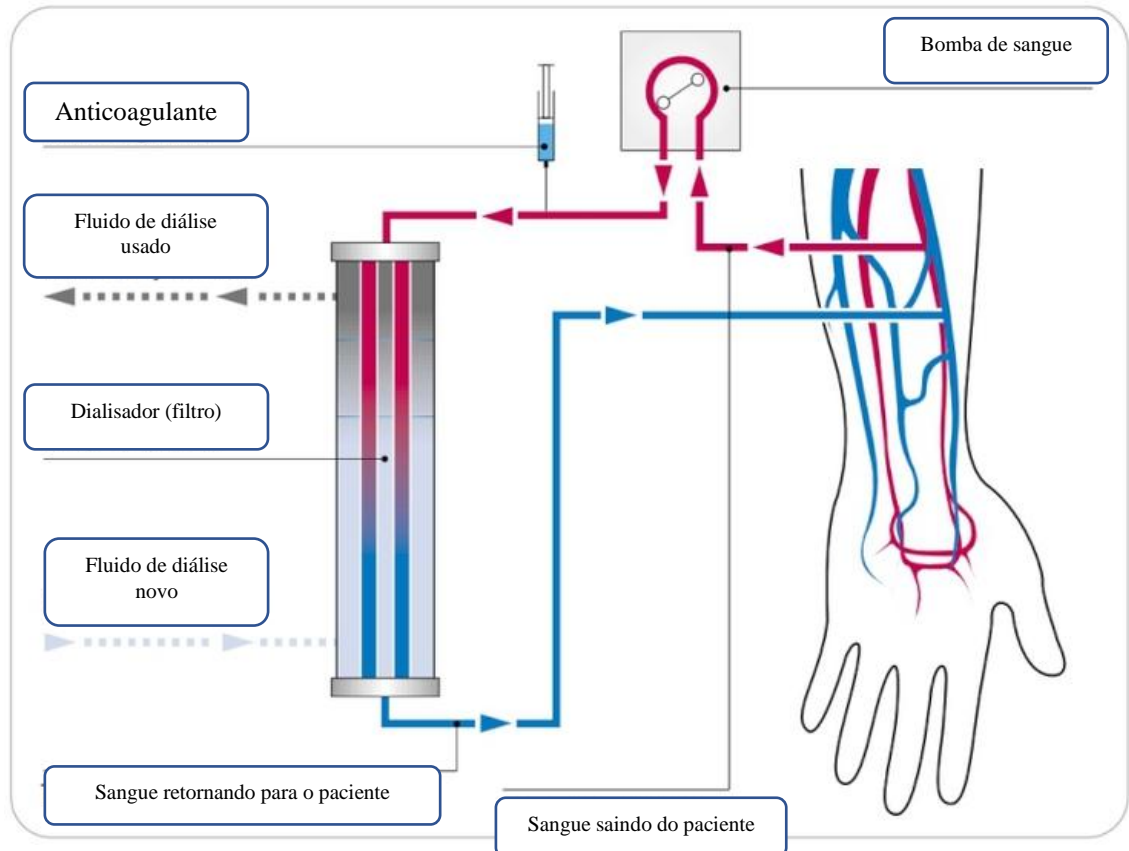
2.5.2.3 Hemodiálise

A hemodiálise (HD) é um método dialítico em que uma membrana artificial e semi-permeável, denominada dialisador, separa dois compartimentos: o sangue e o líquido de diálise. Durante o procedimento ocorrem difusão e convecção de solutos, além de ultrafiltração. A difusão é o movimento de solutos de um compartimento para o outro, de acordo com a diferença de concentração entre eles. Na convecção ocorre o transporte de solutos, de um compartimento para outro arrastados pelo movimento da água através da membrana semi-permeável. A ultrafiltração é a passagem de água através da membrana, impulsionada pela pressão hidrostática e/ou pressão osmótica.^{70,75}

Para a realização da HD é necessária a obtenção de um acesso vascular que permita o fluxo adequado de sangue. No contexto da IRA são habitualmente utilizados cateteres de dupla-luz de curta permanência, de instalação percutânea à beira do leito, em veia central.⁷² O diâmetro do cateter é escolhido de acordo com o tamanho do paciente, já que depende do

calibre dos vasos, o que se torna desafiador especialmente em crianças pequenas.⁷² A figura 3 ilustra o procedimento de HD.

Figura 3 - Sistema de Hemodiálise



Fonte: <https://www.fresenius.com/dialysis>. O sangue é retirado do paciente através de um acesso vascular e chega ao dialisador através de um circuito fechado. O dialisador é composto por uma membrana semipermeável. O sangue flui pelo interior dos capilares do dialisador e o fluido de diálise passa pela parte externa do capilar, permitindo a difusão e convecção de solutos, além da ultrafiltração. Após a passagem pelo dialisador o sangue retorna ao paciente pelo mesmo acesso vascular.

Os componentes da prescrição de HD incluem:⁷⁵

- a) Fluxo de sangue;
- b) Fluxo, composição e temperatura do líquido de diálise;
- c) Composição do líquido de diálise;
- d) Tamanho do dialisador;
- e) Volume de líquido a ser removido durante o tratamento prescrito;
- f) Tempo de terapia por sessão de HD (que pode variar de poucas horas por dia, até tratamentos contínuos);
- g) Anticoagulação.

A HD confere as seguintes vantagens se comparada à DP:⁷²

- a) A remoção de líquido e o clearance de solutos são mais precisos e independentes entre si;
- b) Nas terapias contínuas, como ocorre ultrafiltração contínua de acordo com o volume prescrito, geralmente não é necessária restrição hídrica, o que permite maior flexibilidade ao tratamento do paciente.

Em contrapartida, a hemodiálise possui algumas limitações.⁷² As principais são sua complexidade, que demanda condução do procedimento por equipe altamente especializada; necessidade de anticoagulação que confere risco de hemorragia; custo elevado; necessidade de acesso vascular adequado, que pode ser de difícil obtenção, especialmente em crianças pequenas. A limitação mais específica em relação à população pediátrica, no entanto, diz respeito ao volume necessário para o preenchimento do circuito extracorpóreo. Geralmente em neonatos e lactentes esse volume ultrapassa 10% de sua volemia, o que exige o preenchimento do circuito extracorpóreo com hemoderivados.⁷² Embora equipamentos específicos para o tratamento de pacientes nessa faixa etária venham sendo desenvolvidos, essa ainda é uma das principais limitações para o uso de HD em crianças pequenas.^{72,76}

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo e descrição do banco de dados

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo a partir dos registros de um banco de dados do sistema Nefroweb®. Esse é um programa desenvolvido pela KMR2 - Sistemas de Gestão Ltda em 2001, visando a gestão da assistência nefrológica oferecida por duas empresas privadas que atendem, mediante contrato de terceirização, a hospitais públicos e privados. Trata-se de uma base de dados desenvolvida inicialmente para fins administrativos, composta pelos módulos de controle de produção, faturamento, cobrança e relatórios gerenciais. Em 2002 foi associado um módulo clínico, onde são preenchidas informações médicas sobre cada paciente assistido. O sistema está preparado para controlar negócios com estrutura de filiais e agências, permitindo a gestão isolada da agência, assim como a análise gerencial da filial. Com o módulo clínico ele passou a apoiar pesquisas científicas, oferecendo seleção de amostras de pacientes que atendam a critérios médicos específicos dentro do escopo do projeto. Tecnicamente foi desenvolvido para uso em ambiente WEB com banco de dados relacional com padrão SQL (do inglês, *Structured Query Language*, em português Linguagem de Consulta Estruturada).

Esse programa gerou um banco de dados que contém informações clínicas sobre pacientes submetidos a terapias substitutivas renais e outras terapias extracorpóreas, distribuídos em 135 hospitais públicos e privados da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana, desde 2002. A base de dados é constituída por informações inseridas mediante uso de senha pessoal pelo médico Nefrologista ou Nefrologista Pediátrico que avalia o paciente e é atualizado diariamente até a descontinuação da terapia. O registro inicial do paciente inclui dados demográficos gerais, um relatório da internação e motivo da indicação do suporte renal artificial, entrada de código baseado na Classificação Internacional de Doenças (CID) da patologia precipitante da admissão e da modalidade da doença renal, além de campos pertinentes a co-morbidades e situações clínicas associadas. Também são inseridas diariamente as prescrições de suporte renal artificial, bem como sua indicação, modalidade e os parâmetros do suporte prescrito. O desfecho foi analisado com base na saída do sistema, que incluía óbito, recuperação completa ou parcial ou permanência em terapia renal

substitutiva posterior. As figuras dos anexos B, C e D ilustram as interfaces para preenchimento do banco de dados pelo médico que atende a cada paciente.

3.2 População do estudo

Pacientes de 0 a 18 anos, com diagnóstico de IRA com necessidade de TRS, atendidos em 135 hospitais públicos e privados da região metropolitana do Rio de Janeiro, assistidos por duas empresas privadas de prestação de serviços nefrológicos, cujos dados foram inseridos no sistema Nefroweb®.

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes de 0 a 18 anos completos com diagnóstico de IRA e submetidos a TRS no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014.

3.4 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com diagnóstico de DRC
- b) Pacientes submetidos apenas a Plasmaférese
- c) Pacientes sem história clínica relatada
- d) Pacientes com história clínica não compatível com a idade

3.5 Amostra

Para esse estudo foram selecionados todos os pacientes de 0-18 anos completos. Com o objetivo de avaliar apenas os pacientes com diagnóstico de Injúria Renal Aguda, foram

excluídos pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC), pacientes submetidos a plasmaférese apenas, além de todos os registros em que não havia história clínica relatada. Usamos como definição de DRC a presença de anomalias na estrutura e/ou função renais presentes por mais de 3 meses com implicações para a saúde, de acordo com as recomendações do KDIGO 2012.¹¹ Sendo assim, todos os portadores de uropatias obstrutivas foram excluídos do nosso banco de dados, independentemente da função renal prévia à doença atual.

A dispensa de aplicação de termo de consentimento informado foi solicitada e concedida pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, justificada pela natureza observacional do estudo, sem qualquer intervenção, além do anonimato na coleta e processamento dos dados.

A realização do estudo foi aprovada pelo mesmo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, parecer 1.808.258.

3.6 Análise estatística

Os dados do banco foram exportados e analisados na forma de planilhas utilizando-se inicialmente o Excel para Windows (Microsoft Office®), a partir do qual foram formatados para análise em softwares estatísticos comerciais. Para essa análise foi utilizado o Stata® versão 15. Com base na análise individual de cada relatório médico e na classificação CID-10, foram discriminadas as causas de internação em 10 grupos diagnósticos primários e identificados os fatores precipitantes da IRA em todos os casos. O contexto clínico e comorbidades de cada paciente foram assinalados. A letalidade foi analisada inicialmente de forma global e posteriormente avaliada de acordo com as faixas etárias, e foi também representada como curva de sobrevivência de Kaplan-Meier em 30 dias a partir do início do suporte renal artificial. Foi traçada ainda a curva de Kaplan-Meier para sobrevivência em 30 dias estratificada pelo fator desencadeante para IRA. Utilizamos o modelo de Cox univariado para a seleção de variáveis a serem incluídas no modelo multivariado descrevendo os fatores associados ao óbito. Todas as variáveis que apresentavam relação positiva ou negativa para o desfecho com p-valor menor que 0,2 no modelo univariado foram testadas no modelo

multivariado. Em seguida foi realizada a seleção de variáveis, retirando-se, uma a uma, aquelas não associadas ao desfecho, segundo o método *Stepwise Backward*.

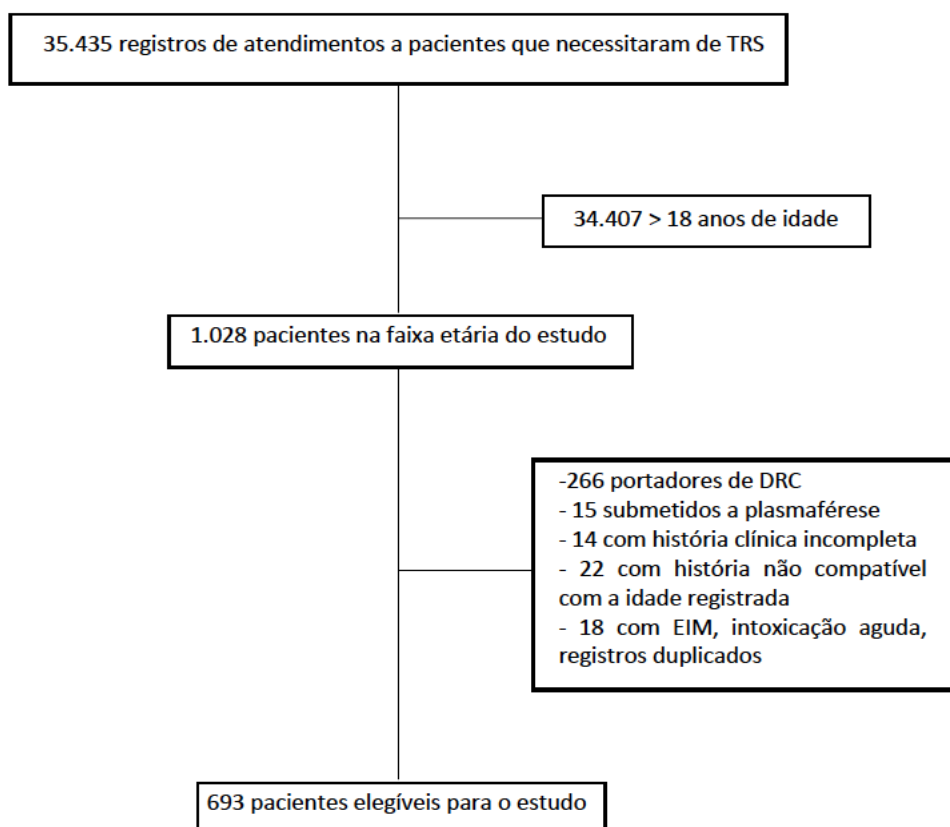
Para a análise utilizamos o óbito como desfecho e testamos as seguintes variáveis explicativas:

- a) Sexo;
- b) Peso;
- c) Faixa etária;
- d) Tipo de diagnóstico inicial (clínico ou cirúrgico);
- e) Tipo de hospital onde o paciente foi atendido (público ou privado);
- f) Tipo de TRS inicial (HD ou DP);
- g) Fator desencadeante da IRA (Hipotensão, sepse, cirurgia de grande porte, nefrotoxicidade e outros/não informado);
- h) Número de manifestações da IRA que o paciente apresentava no momento da indicação de TRS (oligúria, hipervolemia, hipercalemia, acidose metabólica e aumento de escórias nitrogenadas);
- i) Número de falências orgânicas associadas (respiratória, cardiovascular, neurológica, gastrointestinal ou coagulação).

4 RESULTADOS

O banco de dados continha 35435 registros de pacientes de todas as idades que foram submetidos a terapias substitutivas renais e outras terapias extracorpóreas em 135 hospitais públicos e privados da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana. A partir desses foram selecionados 1028 registros na faixa etária do estudo. Em análise preliminar, observamos que após aplicação dos critérios de exclusão, duzentos e sessenta e seis pacientes foram excluídos por serem portadores de DRC, quinze pacientes por terem sido submetidos apenas a plasmaférese e catorze pacientes por apresentarem história clínica incompleta. Vinte e dois pacientes, apesar de registrados com idade menor que 18 anos, apresentavam história clínica não compatível com a faixa etária, sugerindo erro no cadastro da data de nascimento. Esses também foram excluídos do nosso banco de dados. Finalmente, mais dezoito registros foram excluídos por outros motivos, tais como procedimento dialítico para remoção de metabólitos em pacientes com erro inato do metabolismo. No total 693 registros preencheram os critérios de elegibilidade para o estudo (Figura 4).

Figura 4 - Seleção de pacientes para o estudo



Legenda: DRC – Doença Renal Crônica. EIM – Erro inato do metabolismo.

4.1 Perfil demográfico da amostra

A amostra seleccionada teve média de idade de 3 anos e 9 meses, sendo a maioria (63,3%) dos pacientes com idade entre 0 e 2 anos. Observamos também que a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (59,5%) e atendidos em hospitais da rede privada (76,5%). Houve grande dispersão no peso corporal, que variou de 0,6 a 105 kg (média 15,3kg e mediana 7kg).

Tabela 5 - Perfil demográfico da amostra

N= 693	
Idade	Média: 3 anos e 9 meses Mediana: 8 meses Intervalo interquartil: 6 anos e 4 meses
Faixa etária	
0- 28 dias	27,8% (193)
29 dias – 2 anos	35,2% (244)
> 2 anos – 12 anos	23,7% (164)
> 12 anos – 18 anos	13,3% (92)
Sexo	
Masculino	59,5% (412)
Feminino	40,5% (281)
Tipo de hospital	
Público	23,5% (163)
Privado	76,5% (530)
Peso em kg (média)	15,3 (0,6 – 105)

Após a análise demográfica inicial estratificamos a amostra em 4 faixas etárias: neonatos (pacientes de 0 a 28 dias), lactentes (pacientes de 29 dias a 2 anos de idade), pré-escolares e escolares (pacientes acima de 2 anos a 12 anos completos) e adolescentes (pacientes acima de 12 anos). A partir de então analisamos as características clínicas de cada faixa etária (Tabela 6). Entre os pacientes estudados 69,8% tinham diagnóstico clínico. Em neonatos observamos uma proporção maior de pacientes com diagnóstico cirúrgico (45,6%) quando comparamos com as outras faixas etárias. Hipotensão e sepse foram os fatores

desencadeantes na maioria dos casos (37,2 e 36,9% respectivamente) em todas as faixas etárias.

Tabela 6 - Estratificação por faixa etária

	Global	0-28 dias	29 dias – 2 anos	> 2 – 12 anos	> 12 – 18 anos
Total	693	193	244	164	92
Tipo de diagnóstico (%)					
Clínico	69,8	54,4	68,4	84,8	79,3
Cirúrgico	30,2	45,6	31,6	15,2	20,7
Fator desencadeante (%)					
Cirurgia de grande porte	10,1	18,1	8,2	9,1	-
Hipotensão/hipovolemia	37,2	49,7	38,5	32,3	23,9
Nefrotoxicidade	4,1	2	1,6	7,3	11,9
Sepse	36,9	26,4	44,2	39,6	35,8
Outros/Não informado	11,7	5,2	8,2	15,8	27,2

Embora o banco original contivesse dados oriundos de 135 hospitais atendidos, após a seleção da amostra para esse estudo observamos que os pacientes pediátricos foram atendidos em 75 hospitais. Os 5 hospitais com maior número de pacientes atendidos no período do estudo contaram com 145, 57, 43, 40 e 36 pacientes cada, sendo 4 da rede privada, e 1 da rede pública. Sessenta hospitais apresentaram 10 ou menos pacientes com IRA dialítica em 13 anos de observação.

4.2 Comorbidades relacionadas a IRA

A presença de comorbidades foi evidenciada em 66,9% dos pacientes, sendo mais frequente em neonatos (88%). As principais comorbidades encontradas nessa faixa etária foram as malformações congênitas e prematuridade. (Tabela 7)

Em lactentes a presença de comorbidades foi observada em 61% dos casos. Nessa faixa etária as malformações congênitas, principalmente as cardiopatias congênitas (82 casos de malformações congênitas, sendo 70 cardiopatias) ainda foram muito prevalentes.

Observamos ainda 21 pacientes com história de prematuridade, 18 pacientes com neuropatia crônica, 8 pacientes com pneumopatia grave ou hepatopatias crônicas, 7 pacientes com desnutrição ou erros inatos do metabolismo, 6 pacientes com neoplasias além de 5 pacientes com síndromes genéticas. Outras comorbidades observadas em menor número de pacientes foram: doenças auto-imunes, doenças de depósito e doenças hematológicas. (Tabela 7)

Em pacientes acima de 2 anos de idade a presença de comorbidades torna-se menos frequente, embora ainda acometendo a maioria dos pacientes (56% na faixa etária de 2-12 anos de idade e 57% em pacientes acima de 12 anos). Nessas faixas etárias a principal comorbidade encontrada foram as neoplasias (58 casos), seguidas pelas cardiopatias (23 casos de cardiopatias congênicas, neuropatias crônicas (28 casos) e doenças auto-imunes (12 casos). Comorbidades observadas em menor número de pacientes nessas faixas etárias foram: desnutrição, síndromes genéticas, Diabetes mellitus (3 casos), glomerulopatias (sendo 3 casos de síndrome nefrótica), além de doenças hematológicas não neoplásicas como anemia falciforme e hemofilia. (Tabela 7)

Tabela 7 - Comorbidades por faixa etária (continua)

	Global	0-28 dias	29 dias – 2 anos	> 2 – 12 anos	> 12 – 18 anos
Total	693	193	244	164	92
Comorbidades n(%)					
Sim	464 (66,9)	170 (88)	149 (61,1)	92 (56,1)	53 (57,6)
Não	(229) 33,1	23 (12)	95 (38,9)	72 (43,9)	39 (42,4)
Tipo de comorbidade n(%)					
Cardiopatias congênicas	183 (26,4)	90 (46,4)	70 (28,6)	21 (12,8)	2 (2,1)
Desnutrição	14 (2,0)	0	7 (2,8)	6 (3,6)	1 (1,0)
Doenças autoimunes	13 (1,8)	0	1 (0,4)	6 (3,6)	6 (6,5)
Erro inato do metabolismo	8 (1,1)	1 (0,5)	7 (2,8)	0	0
Glomerulopatias	4 (0,6)	0	0	4	0
Hepatopatia crônica	8 (1,1)	0	8 (3,2)	0	0
Neoplasias	65 (9,4)	1 (0,5)	6 (2,4)	33 (20,1)	25 (27,1)

Tabela 7 - Comorbidades por faixa etária (conclusão)

	Global	0-28 dias	29 dias – 2 anos	> 2 – 12 anos	> 12 – 18 anos
Neuropatia	60 (8,6)	14 (7,2)	18 (7,3)	18 (10,9)	10 (10,8)
Outras malformações congênitas	29 (4,2)	15 (7,7)	12 (4,9)	0	2 (2,1)
Pneumopatia crônica	11 (1,6)	0	8 (3,2)	2 (1,2)	1 (1,0)
Prematuridade	80 (11,5)	59 (30,5)	21 (8,6)	0	0
Síndromes genéticas	18 (2,6)	4 (2,0)	5 (2,0)	8 (4,8)	1 (1,0)
Outros	36 (5,2)	6 (3,1)	10 (4,0)	10 (6,0)	10 (10,8)

4.3 Etiologia da IRA

Em nossa amostra a sepse foi a etiologia da IRA dialítica em 58,44% dos casos, sendo a etiologia mais frequente em todas as faixas etárias (49% em neonatos, 65% em lactentes, 58% em crianças acima de 2 anos de idade). Em neonatos e lactentes a segunda causa mais frequente foram as cardiopatias congênitas. Em pacientes entre 2 e 12 anos de idade as doenças renais primárias foram a etiologia mais observada após a sepse, enquanto em pacientes maiores que 12 anos a nefrotoxicidade e outras causas, tais como miocardiopatias e emergências cirúrgicas abdominais, foram as mais prevalentes após a sepse. A tabela 8 descreve a etiologia da IRA de acordo com a faixa etária.

Tabela 8 - Etiologia da IRA de acordo com a faixa etária (continua)

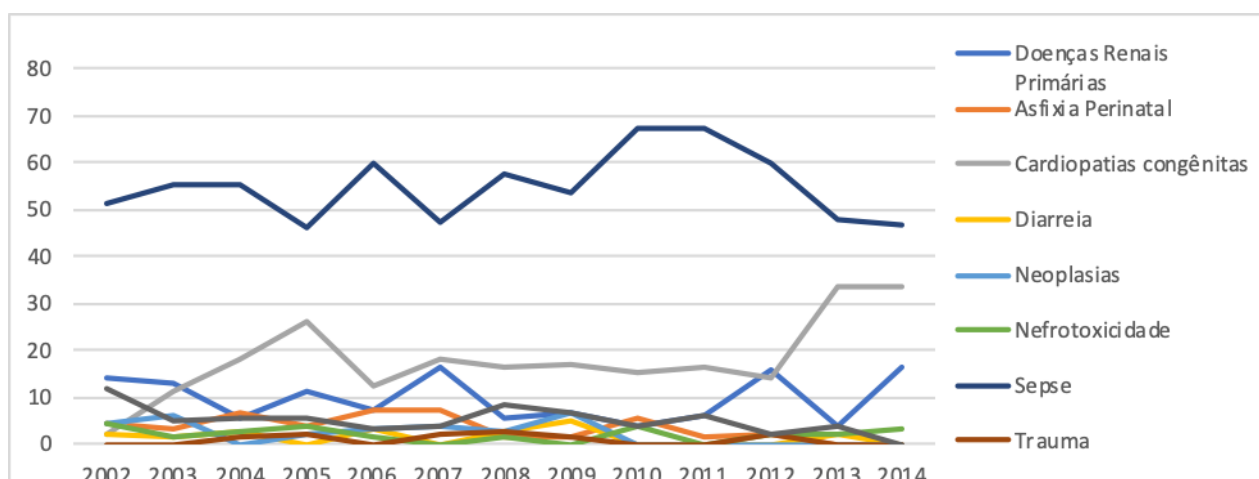
Etiologias	Global N (%)	0 – 28 dias N (%)	29 dias – 2 anos N (%)	>2 – 12 anos N (%)	>12 anos N (%)
Asfixia / hipóxia perinatal	25 (3,6%)	25 (12,95 %)	0	0	0

Tabela 8: Etiologia da IRA de acordo com a faixa etária (conclusão)

Etiologias	Global N (%)	0 – 28 dias N (%)	29 dias – 2 anos N (%)	>2 – 12 anos N (%)	>12 anos N (%)
Cardiopatia congênita	127 (18,32%)	67 (34,72 %)	45 (18,44 %)	14 (8,54%)	1 (1,09%)
Diarreia/vômitos/desidratação	12 (1,73%)	1 (0,52 %)	6 (2,46%)	4 (2,44%)	1 (1,09%)
Nefrotoxicidade	31 (4,47%)	2 (1,04 %)	3 (1,23%)	15 (9,15%)	11 (11,96%)
Neoplasias	15 (2,16%)	0	3 (1,23%)	7 (4,27%)	5 (5,43%)
Renal Primária	34 (4,9%)	0	12 (4,91%)	17 (10,36%)	5 (5,43%)
Sepse	405 (58,44%)	96 (49,74 %)	159 (65,16%)	96 (58,54%)	54 (58,7%)
Trauma, acidente ou violência	7 (1,01%)	0	0	2 (1,22%)	5 (5,43%)
Outros	37(5,33%)	2 (1,04 %)	16 (6,56%)	9 (5,49%)	10 (10,87%)
Total	693	193	244	164	92

Outra análise realizada foi a evolução temporal das etiologias. Não foi observado um padrão de mudança de frequência das etiologias ao longo do período do estudo, conforme o ilustrado no gráfico 1. A sepse foi a etiologia mais frequente desde o início do período de observação e as doenças renais primárias contribuíram com um número estável de pacientes ao longo do tempo.

Gráfico 1 - Evolução temporal das etiologias



4.4 Letalidade e sobrevida após IRA dialítica

A letalidade global encontrada foi de 65,2%, sendo maior em lactentes (72,5%). (Tabela 9)

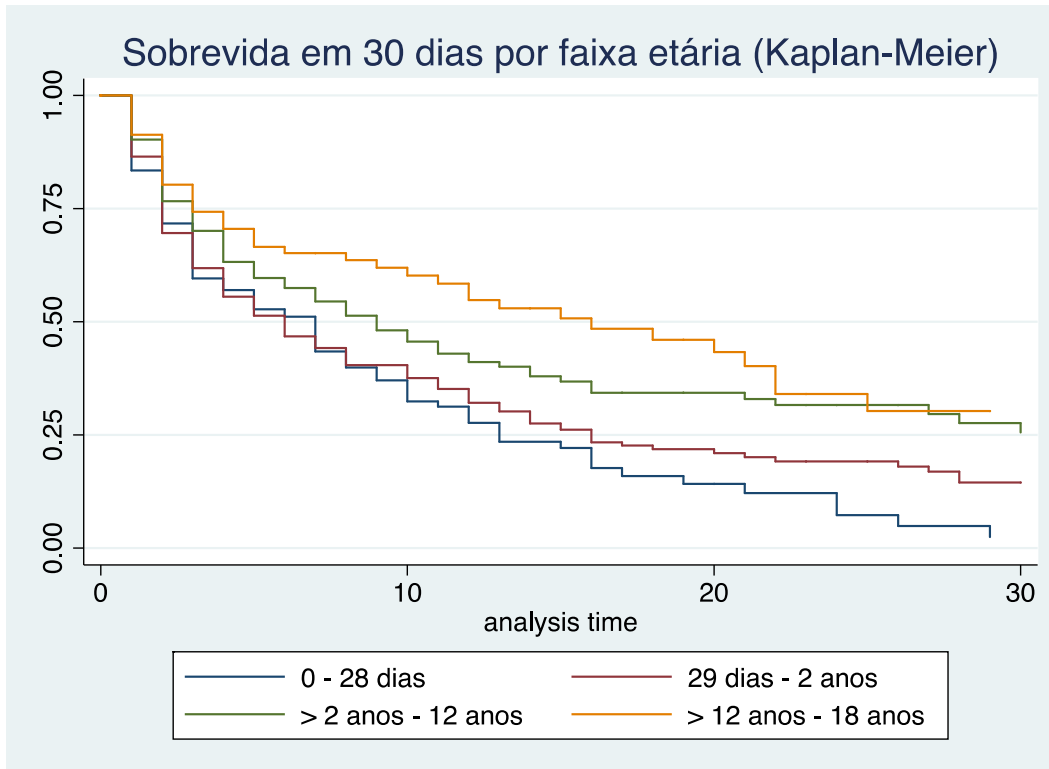
Tabela 9 - Letalidade por faixa etária

	Global	0-28 dias	29 dias – 2 anos	> 2 – 12 anos	> 12 – 18 anos
Total (n)	693	193	244	164	92
Letalidade (%)	65,2	65,2	72,5	62,8	50

n=452

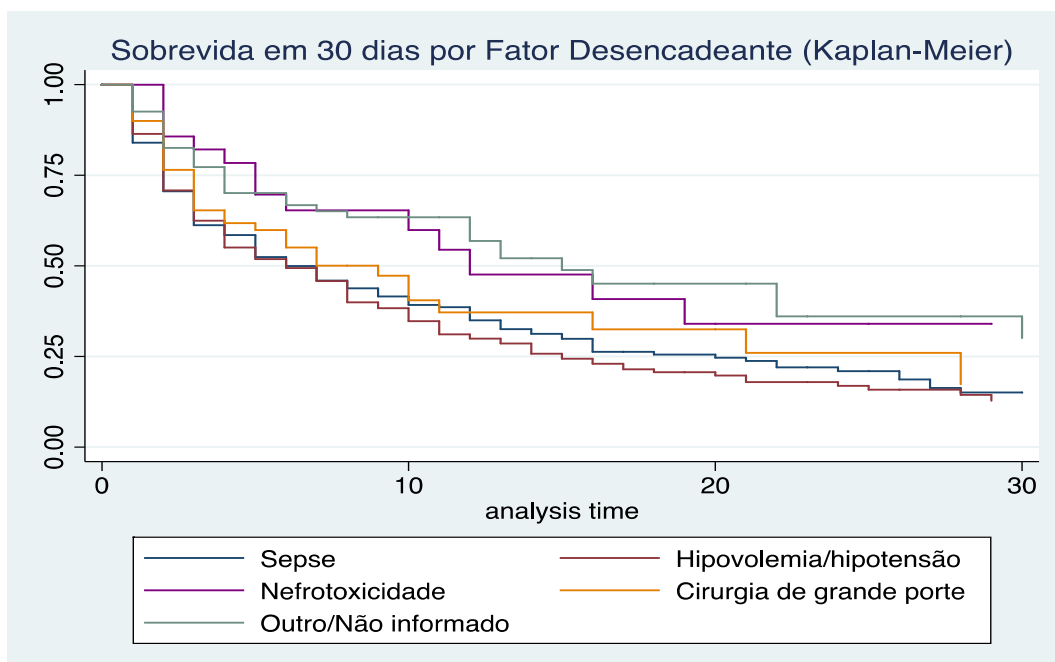
Para a análise da sobrevida foi traçada a curva de *Kaplan-Meier* para 30 dias de acordo com a faixa etária, que evidenciou uma maior sobrevida em pacientes acima de 12 anos, confirmando o ilustrado na tabela 4. Neonatos e lactentes tiveram menor sobrevida. (Gráfico 2). O teste de *Log-Rank* mostrou diferença significativa entre as curvas ($p < 0,001$).

Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de acordo com a faixa etária



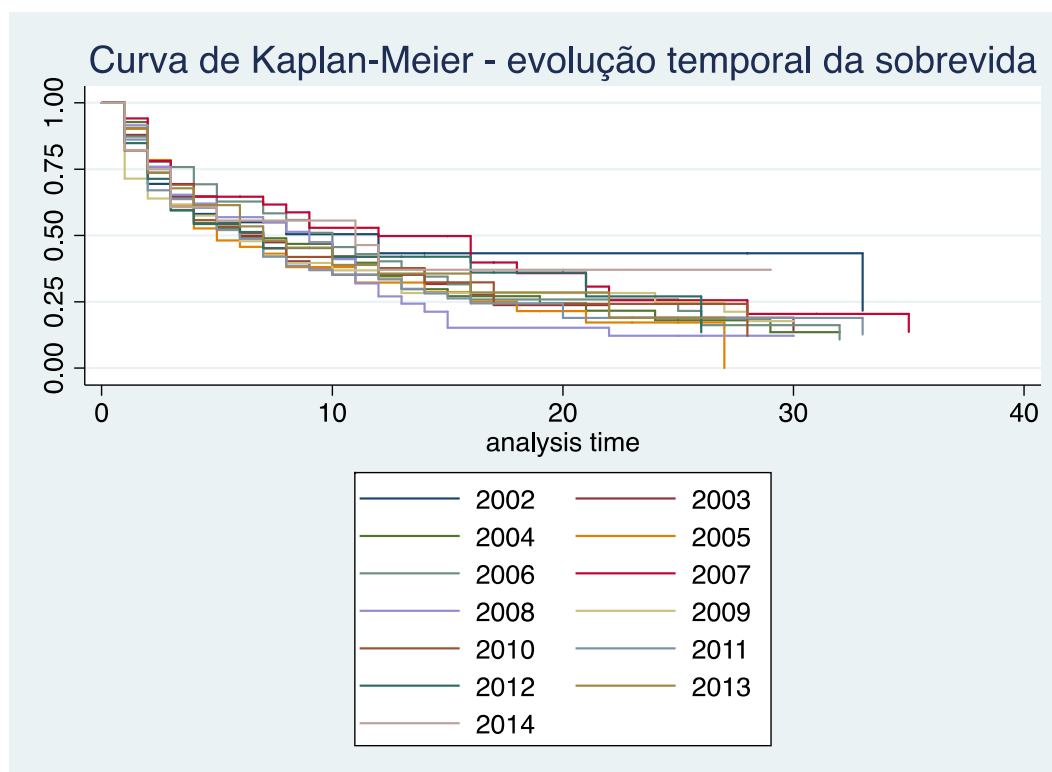
Também foi analisada a sobrevida em 30 dias estratificada pelo fator desencadeante da IRA, destacando-se a sepse e o choque como determinantes de uma maior letalidade. (Gráfico 3) O teste de Log-Rank mostrou diferença significativa entre as curvas ($p=0,005$).

Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de por fator desencadeante



A curva de Kaplan-Meier também foi construída para análise de sobrevida de acordo com o ano de estudo. Não observamos mudanças na letalidade ao longo dos anos com significância estatística (teste de Log-Rank com $p=0,86$). (Gráfico 4)

Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de acordo com o ano de observação



Foi realizada uma análise do tempo entre o início da TRS e o óbito. Observamos que 89 pacientes evoluíram para óbito em até 24 horas após o início da terapia, 95 pacientes apresentaram esse desfecho em 24 – 48 horas após o início da TRS. A mediana de tempo entre o início da terapia e o desfecho óbito foi de 2 dias. (Tabela 10).

Tabela 10 - Tempo até óbito (continua)

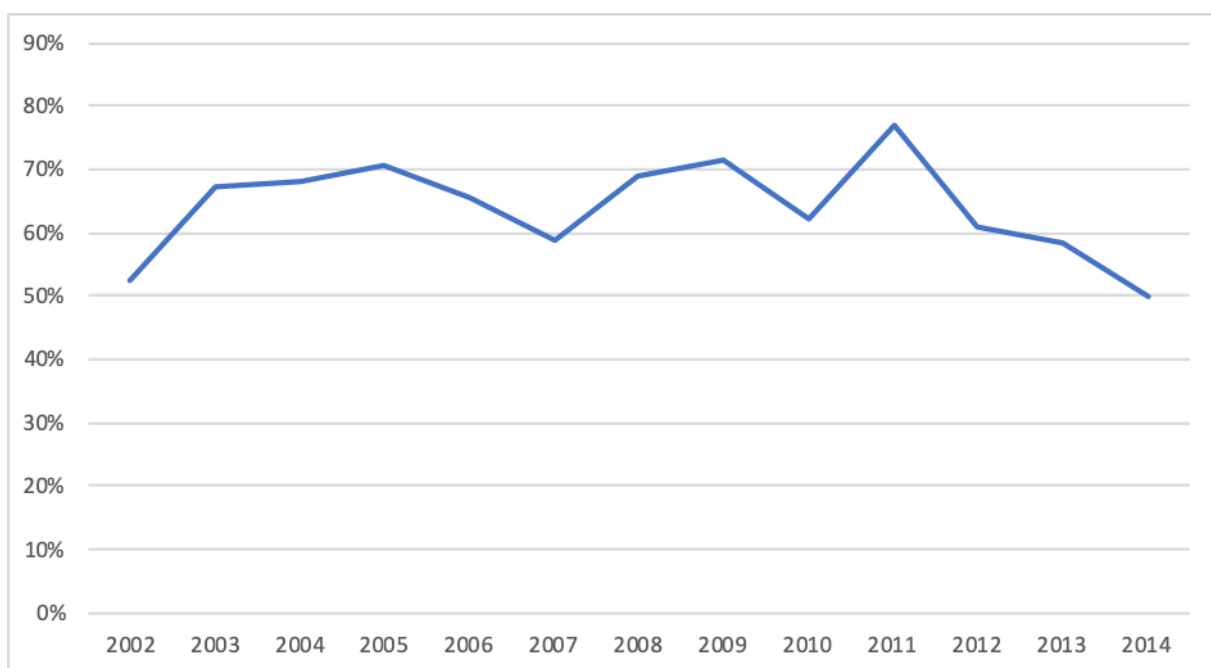
Tempo	Global	0-28 dias	29 dias – 2 anos	> 2 – 12 anos	> 12 – 18 anos
	n= 452	n= 126	n= 141	n= 76	n=63
0 – 24h n(%)	89 (19,7)	32 (25,4)	28 (19,9)	13 (17,1)	8 (12,7)

Tabela 10 - Tempo até óbito (conclusão)

Tempo	Global N= 452	0-28 dias N= 126	29 dias – 2 anos N= 141	> 2 – 12 anos N= 76	> 12 – 18 anos N=63
1 dia n(%)	94 (20,8)	22 (17,5)	34 (24,1)	11 (14,5)	17 (27)
2 – 5 dias n(%)	123 (27,2)	33 (26,2)	38 (27)	26 (34,2)	14 (22,2)
> 5 – 10 dias n(%)	64 (14,2)	21 (16,7)	16 (11,3)	11 (14,5)	12 (19)
> 10 dias n(%)	82 (18,1)	18 (14,3)	25 (17,7)	15 (19,7)	12 (19)

A análise de evolução temporal da letalidade está ilustrada no gráfico 5. Quando considerado o valor absoluto da letalidade a cada ano observa-se que houve queda nos últimos 2 anos de observação, sendo 50% em 2014.

Gráfico 5 - Evolução temporal do percentual da letalidade



Realizamos análise univariada com as variáveis:

- a) Sexo;
- b) Idade;
- c) Peso;
- d) tipo de diagnóstico (clínico ou cirúrgico);
- e) tipo de hospital onde o paciente encontrava-se internado (público ou privado);
- f) tipo de terapia renal substitutiva (Hemodiálise ou Diálise Peritoneal);
- g) etiologia (doença renal primária, asfixia perinatal, cardiopatia congênita, doenças genéticas/metabólicas, diarreia/vômitos, nefrotoxicidade, neoplasias, sepse, trauma/acidentes ou outros);
- h) fator desencadeante (sepse, choque, nefrotoxicidade, cirurgia de grande porte ou outros/não informado);
- i) número de alterações que justificaram a prescrição de TRS (hipervolemia, acidose metabólica, hipercalemia, aumento de escórias nitrogenadas e outros);
- j) presença de comorbidades;
- k) número de falências orgânicas associadas;

Observamos que idade maior que 12 anos, maior peso e fator desencadeante “outros” comparado com sepse foram fatores associados a menor letalidade com p-valor $<0,2$. Por outro lado, sexo masculino, diagnóstico cirúrgico, hemodiálise como modalidade dialítica inicial, sepse como doença de base comparada a doenças renais primárias, maior número de alterações relacionadas a IRA no momento do início da TRS e maior número de falências associadas foram fatores relacionados a maior letalidade com p-valor $<0,2$. Todas essas variáveis foram selecionadas para o modelo multivariado. A exceção foi a variável peso, pois embora significativa no modelo univariado, foi excluída por conter dados imprecisos, além de 38 pacientes com essa informação ausente. A presença de comorbidades e o tipo de hospital onde o paciente foi atendido (público ou privado) não se associaram a mudanças na letalidade. A tabela 11 ilustra a análise univariada.

Tabela 11 - Regressão de Cox univariada: análise dos fatores associados a letalidade

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Sexo masculino	1,19	0,98-1,44	0,067
Idade > 12 anos	0,52	0,37-0,73	<0,001
Diagnóstico cirúrgico	1,16	0,94-1,42	0,15
Hospital público	1,06	0,85-1,32	0,57
Peso	0,98	0,98 – 0,99	<0,001
Hemodiálise	1,18	0,98 – 1,42	0,07
Comorbidades	0,97	0,93-1,02	0,34
Fator desencadeante: Outros X Sepse	0,89	0,83 – 0,96	0,003
Etiologia: Sepse X Doença Renal Primária	1,05	1,01-1,08	0,002
Número manifestações da IRA	1,05	0,97 – 1,13	0,18
Número de falências associadas	1,15	1,04 – 1,27	0,003

A tabela 12 descreve o primeiro modelo contendo todas as variáveis selecionadas. Observamos que idade maior que 12 anos e doenças renais primárias foram características associadas a menor letalidade associada a IRA dialítica.

Tabela 12 - Regressão de Cox multivariada: modelo cheio (continua)

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Sexo masculino	1,09	0,90-1,33	0,355
Faixa etária (Base: <29 dias)	0,95	0,73 – 1,23	0,714
29 dias – 2 anos	0,77	0,54 – 1,08	0,139
>2 anos – 12 anos	0,57	0,37 – 0,87	0,010
>12 anos – 18 anos			
Diagnóstico cirúrgico	1,19	0,89 - 1,61	0,23

Tabela 12 - Regressão de Cox multivariada: modelo cheio (conclusão)

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Hemodiálise	1,00	0,78 – 1,28	0,967
Fator desencadeante (Base: sepsse)			
Choque	1,05	0,83 – 1,32	0,672
Nefrotoxicidade	0,76	0,42 – 1,37	0,369
Cirurgia de grande porte	0,92	0,57 – 1,48	0,753
Outros / Não informado	0,93	0,60 – 1,44	0,754
Número de manifestações da IRA	1,05	0,97-1,13	0,172
Número de falências associadas	1,02	0,91 – 1,15	0,645
Etiologia (Base: Doença Renal Primária)			
Asfixia Perinatal	4,74	1,98 – 11,31	0,000
Cardiopatia congênita	2,79	1,27 – 6,11	0,010
Diarreia/vômitos	1,66	0,35 – 7,81	0,517
Nefrotoxicidade	1,84	0,37 – 8,92	0,448
Neoplasias	3,99	1,76 – 9,01	0,001
Sepsse	3,66	1,85 – 7,22	0,000
Trauma/acidentes	3,40	1,42 – 8,13	0,006
Outros	4,55	2,16 – 9,61	0,000

A partir do modelo cheio, foram excluídas uma a uma as variáveis com menor significância estatística, segundo o modelo Stepwise Backward. Excluímos inicialmente a modalidade de TRS inicial, a seguir o número de falências associadas, fator desencadeante e o sexo. A tabela 13 ilustra um modelo intermediário após a exclusão das 4 primeiras variáveis. Nessa verificamos que o o número de alterações que indicaram TRS e o tipo de diagnóstico deixaram de ter significância estatística, sendo as próximas variáveis excluídas.

Tabela 13 - Regressão de Cox multivariada: modelo intermediário

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Faixa etária (Base: >12 anos)			
0 – 28 dias	1,85	1,27 – 2,68	0,001
29 dias – 2 anos	1,74	1,23 – 2,44	0,001
>2 anos – 12 anos	1,39	0,97 – 1,98	0,068
Diagnóstico cirúrgico	1,19	0,89 - 1,60	0,223
Número de manifestações da IRA	1,04	0,93-1,16	0,414
Etiologia (Base: Doença Renal Primária)			
Asfixia Perinatal	4,91	2,08 – 11,59	0,000
Cardiopatía congênita	2,79	1,33 – 5,82	0,006
Diarreia/vômitos	1,84	0,40 – 8,48	0,429
Nefrotoxicidade	1,74	0,37 – 8,14	0,479
Neoplasias	3,72	1,69 – 8,19	0,001
Sepse	3,79	1,98 – 7,23	0,000
Trauma/acidentes	3,59	1,53 – 8,41	0,003
Outros	4,65	2,23 – 9,70	0,000

Na tabela 14 observamos o modelo final, onde faixa etária acima de 12 anos e doença renal primária se confirmaram como fatores associados a menor letalidade na IRA dialítica.

Tabela 14 - Regressão de Cox multivariada: modelo final (continua)

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Faixa etária (Base: >12 anos)			
0 – 28 dias	1,88	1,30 – 2,72	0,001
29 dias – 2 anos	1,76	1,25 – 2,47	0,001
>2 anos – 12 anos	1,39	0,98 – 1,99	0,064

Tabela 14 - Regressão de Cox multivariada: modelo final (conclusão)

Variável explicativa	Hazard Ratio	IC95%	p-valor
Etiologia (Base: Doença Renal Primária)			
Asfixia Perinatal	5,28	2,29 – 12,18	0,000
Cardiopatía congênita	3,45	1,75 – 6,80	0,000
Diarreia/Vômitos	1,89	0,41 – 8,67	0,409
Nefrotoxicidade	1,88	0,40 – 8,63	0,417
Neoplasias	3,76	1,71 – 8,28	0,001
Sepse	4,05	2,15 – 7,66	0,000
Trauma/acidentes	4,37	1,95 – 9,81	0,000
Outros	4,95	2,39 – 10,23	0,000

5 DISCUSSÃO

Esse é um estudo singular sobre IRA em pacientes pediátricos no Brasil pois reuniu número expressivo de pacientes submetidos a TRS e permitiu observar algumas das principais características associadas a essa condição no ambiente da prática clínica usual. A população do estudo abrangeu toda a faixa etária pediátrica (0 a 18 anos) e incluiu grande número de neonatos e lactentes (63% dos pacientes). O principal achado desse estudo foi a elevada letalidade relacionada à IRA além de ter-se observado que o óbito ocorreu de forma precoce nessa casuística.

A IRA é uma condição associada a desfechos desfavoráveis em pacientes criticamente enfermos.⁵⁻⁸ Sua importância tornou-se mais evidente após o advento da terapia intensiva. A padronização da definição de IRA aumentou a possibilidade de comparação diferentes estudos, embora publicações sobre a epidemiologia da IRA envolvendo grande número de pacientes pediátricos ainda sejam escassas.^{2,10,11,30,31} A maioria dos estudos são retrospectivos, conduzidos em centro único e envolvem pequeno número de pacientes. Visando esclarecer os principais aspectos epidemiológicos em crianças e adultos jovens criticamente enfermos, foi publicado em 2017, um grande estudo epidemiológico denominado AWARE (do inglês *Assessment of Worldwide Acute Kidney injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children*, em português Avaliação de lesão renal aguda, angina renal e epidemiologia em crianças gravemente enfermas em todo o mundo).³⁶ Esse estudo multicêntrico e prospectivo envolveu 4984 pacientes entre 3 meses e 25 anos de idade, admitidos em 32 diferentes Unidades de Terapia Intensiva, localizadas em 4 continentes. Foi observada incidência de IRA de 26,9% com mortalidade de 5,5%.³⁶ Estudos prospectivos recentes conduzidos em países em desenvolvimento e envolvendo menor número de pacientes encontraram resultados heterogêneos, com mortalidade que variou de 5,3% no Paquistão a 36% na Índia.^{20,41}

A IRA dialítica apresenta desfecho ainda menos favorável, com estudos evidenciando aumento de 32 – 100% na mortalidade em pacientes com IRA dialítica quando comparados com pacientes com IRA sem necessidade de diálise.^{5,36,39}

Alguns desses aspectos foram mais detalhados em artigo de revisão publicado a partir da revisão bibliográfica para esse trabalho.⁷⁷

Observamos predominância de sexo masculino, corroborando outros estudos que também descreveram maior prevalência de IRA no sexo masculino.^{4,34,36,78,79} O peso dos

pacientes variou entre 0,6 e 105kg, evidenciando a grande abrangência da faixa etária pediátrica, que inclui desde recém-natos prematuros extremos a adolescentes obesos.

Setenta e seis por cento dos pacientes analisados eram oriundos de instituições privadas. É sabido que pacientes que têm acesso à medicina privada em nosso país geralmente possuem melhor nível sócio-econômico. Geralmente esse acesso se dá através de planos privados de saúde suplementar. Dados da Agência Nacional de Saúde (ANS) apontavam que apenas 24% da população brasileira tinha acesso a algum plano privado de assistência médica em fevereiro de 2019. Essa cobertura variou entre 20 e 25% no período de 2008 a 2014, os 6 últimos anos do nosso estudo.⁸⁰ Pacientes atendidos em hospitais do SUS, embora sejam a maioria na população brasileira, tiveram menor representatividade em nossa amostra.

Observamos que a maioria dos nossos pacientes apresentava diagnósticos clínicos. Após estratificação por faixa etária, verificamos que, em neonatos, quase metade dos pacientes apresentavam diagnóstico primário cirúrgico (45,6%), enquanto nas outras faixas etárias essa proporção foi menor. Isso se deve ao grande número de pacientes com malformações congênitas que necessitam de correção cirúrgica ainda no período neonatal, notadamente as malformações cardíacas, que contribuíram com 67 casos nessa faixa etária. Todos os demais neonatos com malformações congênitas apresentavam malformações de trato gastrointestinal: atresia de esôfago (4), gastrosquise (2), imperfuração anal não diagnosticada ao nascimento (2), atresia de duodeno (1) e megacólon congênito (1). O estudo AWARE, que excluiu neonatos, observou 30% de diagnósticos cirúrgicos ou trauma no momento da admissão na UTIP.³⁶

Outro fato relevante no presente estudo foi a presença de comorbidades em 67% dos casos. Elas foram ainda mais evidentes em neonatos, faixa etária onde 88% dos pacientes apresentavam pelo menos 1 comorbidade. As principais comorbidades encontradas nessa faixa etária foram, além das malformações congênitas, a prematuridade. Os 12% de neonatos previamente hígidos, que apresentaram IRA dialítica, tinham diagnóstico de sepse neonatal.

Em lactentes a presença de comorbidades permaneceu relevante, tendo sido observada em 61% dos casos. Nessa faixa etária as malformações congênitas, principalmente as cardiopatias congênitas ainda foram muito prevalentes, notadamente pela associação com as cirurgias corretivas. Ainda encontramos pacientes com comorbidades relacionadas a complicações do período neonatal (21 pacientes com história de prematuridade e 18 pacientes com neuropatia crônica secundária a asfixia perinatal). No entanto, já foram observadas comorbidades não relacionadas ao período neonatal, como as neoplasias. As hepatopatias

crônicas observadas nessa faixa etária estavam em sua maioria associadas a atresia de vias biliares.

Em pacientes acima de 2 anos de idade a presença de comorbidades tornou-se menos frequente. Nessas faixas etárias a principal comorbidade encontrada foram as neoplasias (58 casos), seguidas pelas neuropatias crônicas. As cardiopatias permaneceram prevalentes, destacando-se a ocorrência de cardiopatias adquiridas (4 casos de miocardiopatias dilatadas, 1 caso de miocardiopatia hipertrófica e 1 caso de miocardiopatia não especificada). Doenças auto-imunes também passaram a ser prevalentes nessa faixa etária (11 casos). Suas complicações geralmente estão relacionadas ao uso de medicamentos imunodepressores e consequente maior risco de infecções graves.

A presença de comorbidades na maioria dos nossos pacientes, em todas as faixas etárias, foi um achado relevante. Pacientes pediátricos previamente hígidos habitualmente não apresentam doenças graves o suficiente para evoluir com IRA dialítica. Nosso estudo sugere que pacientes com doenças de base são mais suscetíveis a evoluir desfavoravelmente quando criticamente enfermos, estando, portanto, sob maior risco de IRA grave. Esse achado também foi relatado em estudo conduzido na Turquia envolvendo 472 pacientes de 0 a 18 anos de vida publicado em 2010.⁸¹ Naquele estudo foi observada presença de comorbidades em 58,7% dos pacientes, sendo essa frequência 67,5% em neonatos e 54,4% em crianças acima de 1 mês de vida.⁸¹

Para esse estudo, definimos como fator desencadeante o aspecto fisiopatológico determinante para o desenvolvimento da IRA. Em nossa casuística observamos que sepse e hipotensão tiveram frequência similar (36,9% e 37,2% respectivamente), sendo em conjunto o fator desencadeante em 74% dos casos. Em neonatos a hipotensão foi mais observada do que sepse como fator desencadeante (49,7% x 26,4%), provavelmente pela elevada prevalência de cardiopatias congênitas com intervenção cirúrgica, que evoluem com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e/ou choque cardiogênico no pós-operatório em muitos casos. Nas demais faixas etárias a sepse superou a hipotensão como fator desencadeante.

Sepse foi a etiologia mais frequente da IRA em todas as faixas etárias. Mesmo quando estratificada por ano de estudo, a sepse permaneceu como a principal causa de IRA. Em um estudo epidemiológico que observou pacientes pediátricos admitidos entre 1999 e 2001, em um centro terciário nos Estados Unidos, isquemia ainda foi reportada como a principal causa de IRA (21%), seguida por nefrotoxicidade (16%) e sepse (11%).⁵⁰ Em outro estudo realizado entre 2001 e 2006 na Nova Zelândia, sepse apareceu como a terceira causa de IRA.

¹⁶ Com o advento da terapia intensiva e dos avanços tecnológicos que melhoraram o

atendimento ao paciente crítico, as etiologias da IRA têm mudado, principalmente nos países desenvolvidos. Nesses países, os dados atuais apontam para sepse e cirurgias cardíacas como agentes etiológicos relacionados à IRA.^{34,52,82} Uma exceção é um estudo recente da Bélgica, onde a síndrome hemolítico-urêmica continua sendo a primeira causa de IRA seguida por cirurgia cardíaca e nefrotoxicidade.⁸³ Cabe ressaltar que atualmente sabe-se que a sepse é causa independente de IRA, porém em estudos mais antigos sepse era classificada como causa de IRA isquêmica.

Tradicionalmente nos países em desenvolvimento, a etiologia da IRA era mais heterogênea. Enquanto glomerulonefrite aguda foi a principal causas de IRA em estudos recentes da China e Paquistão,^{20,38} dados da Índia apontaram choque e sepse como as primeiras causas.⁴¹ Nossa hipótese é que o baixo número de pacientes de menor renda em nossa amostra (apenas 23% foram assistidos em hospitais públicos) pode justificar o resultado observado, com menos de 5% dos pacientes apresentando doenças renais primárias. Além disso o presente estudo foi realizado em um grande centro urbano, onde já houve transição epidemiológica, conforme observado no *Global burden of disease* (do inglês, impacto global da doença).⁸⁴

Após estratificação por faixa etária observamos que sepse e pós-operatório de cirurgias cardíacas foram as principais etiologias de IRA em neonatos, seguidas por asfixia perinatal. Em lactentes, sepse foi a principal causa de IRA (65%) seguida pelo pós-operatório de cirurgia cardíaca, esse último se apresentando em proporção menor que a observada em neonatos (18% x 34%). Em crianças de 2-12 anos e nas maiores que 12 anos a sepse permanece a causa mais frequente (58% em ambos os grupos), porém outras causas tornaram-se mais relevantes em relação ao observado nas faixas etárias mais jovens, tais como neoplasias e nefrotoxicidade. Novamente, esses resultados se assemelham aos relatados em países desenvolvidos.^{34,52} Desidratação, etiologia frequente em países em desenvolvimento,^{38,39} configurou causa rara de IRA em nossa casuística, respondendo por 1,7% dos casos. As doenças renais primárias, também prevalentes em países em desenvolvimento, foram observadas em menos de 5% da nossa amostra, sendo mais observada na faixa etária de 2-12 anos, quando foram responsáveis por 10% dos casos de IRA.

Significativas morbidade e mortalidade associadas à IRA foram relatadas.³³ Encontramos letalidade de 65%, sendo as crianças abaixo de 2 anos a faixa etária com maior letalidade (72%). Esse grupo também foi o grupo com maior número de casos de sepse, sabidamente um fator de risco independente para óbito.⁸⁵ Trata-se de letalidade elevada, mesmo quando comparada a países em desenvolvimento, assemelhados ao nosso. Em estudo

envolvendo países de diferentes níveis de desenvolvimento observou que países de renda baixa e baixa/média tiveram razão de chances (OR, do inglês *Odds Ratio*) para mortalidade de 57,92 comparado com 11,45 em países de renda média/alta,⁸⁶ o que sugere que quanto menor a renda do país, maior a mortalidade associada a IRA. Estudo neozelandês que incluiu apenas pacientes pediátricos submetidos TRS evidenciou mortalidade de 11%.¹⁶ Os estudos epidemiológicos sobre o tema realizados em países em desenvolvimento envolveram pacientes em diferentes estágios de IRA, além de alguns estudos terem sido realizados antes da padronização do diagnóstico e classificação da IRA, utilizando, portanto, diferentes critérios de definição. Isso dificulta a comparação de nossos resultados com a literatura. Estudo tailandês publicado em 2006 evidenciou mortalidade de 63% em pacientes pediátricos submetidos a TRS, dado semelhante ao encontrado nesse estudo.³⁹ Publicação brasileira de 2008 evidenciou mortalidade de 53,3% em pacientes de 0-12 anos submetidos a diálise.⁴³ Esse último, no entanto, incluiu apenas pacientes submetidos a diálise peritoneal.

A elevada letalidade que encontramos pode ser justificada pela internação em UTIPs de múltiplos hospitais pequenos, nenhum deles sendo centro de referência para IRA. A maioria dos trabalhos anteriores foram conduzidos, em geral, em centros de referência, o que pode melhorar o desfecho. No entanto, esse resultado deve refletir com mais fidedignidade a realidade das UTIPs em geral, em oposição a trabalhos realizados em centros de referência. Outro aspecto a ser considerado é o modelo de assistência descrito nesse trabalho. Trata-se de assistência terceirizada, solicitada quando a equipe de terapia intensiva do hospital julgava necessário o início da TRS.⁸⁷ O envolvimento do especialista em Nefrologia Pediátrica ocorreu, assim, de forma tardia, quando a IRA grave já estava estabelecida. De forma geral, medidas que visassem prevenir ou mitigar a evolução da IRA, orientados pelo especialista, podem não ter sido adotadas. Além disso, pode ter ocorrido início tardio da TRS. Estudos recentes evidenciaram que a sobrecarga de volume é um aspecto precoce no curso da IRA com grande impacto na letalidade.⁸⁸ A sobrecarga de volume isolada deve indicar início de TRS, o que pode não ter ocorrido já que trata-se de conceito recente.

Chama a atenção a mediana de tempo em terapia dos pacientes que foram a óbito ter sido de apenas 2 dias. Cento e oitenta e três pacientes faleceram menos de 48 horas após o início do tratamento. Essa observação sugere referência tardia. Pode significar que não houve tempo suficiente para a terapia dialítica causar impacto no desfecho. Além disso, deve-se aventar a possibilidade de futilidade do tratamento. Pacientes de extrema gravidade, para quem o início da TRS não causaria mudança na evolução para o óbito, talvez não deveriam ter sido tratados com TRS.⁸⁹ Orientações para definir quando a TRS não deve ser iniciada em

adultos foram publicadas.^{90,91} Em crianças essa discussão também existe, porém ainda sem critérios definidos sobre quando não iniciar a TRS.⁹² Aspectos éticos precisam ser considerados na tomada de decisão. O tema permanece controverso, mesmo em países onde a descontinuação de tratamentos considerados fúteis é vista com mais naturalidade.⁹² No Brasil, a sonegação e a descontinuação do tratamento não são bem estabelecidas, exceto em caso de morte encefálica, o que torna essa discussão ainda mais necessária. O código de ética médica publicado em setembro de 2018 recomenda que: “nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis sem empreender ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal”.⁹³

Para análise de sobrevida traçamos curva de Kaplan-Meier com 30 dias estratificada por faixa etária. Evidenciamos maior sobrevida em pacientes acima de 12 anos, seguidos pela faixa etária de 2 a 12 anos, 29 dias a 2 anos e pacientes até 28 dias, nessa ordem. Houve significância estatística para a diferença entre as curvas nas 3 análises, com mesmo padrão de sobrevida para as diferentes faixas etárias.

Também foi analisada a sobrevida em 30 dias de acordo com o fator desencadeante. Hipotensão foi o fator desencadeante associado a menor sobrevida, seguido por sepse, cirurgia de grande porte e nefrotoxicidade. Esses dados são semelhantes aos observados em estudo prospectivo multicêntrico em países de diferentes níveis de renda que analisou as principais características associadas a mortalidade. Nesse estudo a hipotensão foi a condição clínica mais associada a aumento de mortalidade.⁸⁶

Finalmente foi analisada a sobrevida em 30 dias estratificada pelo ano em que o paciente foi submetido à TRS. Não foram observadas mudanças no padrão de sobrevida ao longo do tempo.

Quando pesquisados os possíveis fatores associados a letalidade, não observamos na análise univariada que as variáveis “presença de comorbidades” e “tipo de hospital” (público ou privado) fossem associadas com maior letalidade. Optamos ainda por excluir a variável “peso” do modelo multivariado pois, além de incluir dados imprecisos e ausentes em 38 casos, peso apresenta colinearidade com a faixa etária. Quando incluídas no modelo multivariado, as variáveis “sexo”, “tipo de diagnóstico” (clínico ou cirúrgico), “tipo de TRS” (HD ou DP), “fator desencadeante”, “número de manifestações da IRA” e “número de falências associadas” deixaram de ser significativas em relação a letalidade. Concluímos que os únicos fatores associados a letalidade em IRA dialítica foram “faixa etária” e “doença de base”.

Conforme descrito anteriormente, as dificuldades técnicas são maiores para realização de TRS quanto menor o paciente. Os vasos menos calibrosos, que dificultam o acesso vascular, e a menor volemia dos pequenos pacientes, limitam a possibilidade de acesso à HD pelo volume de preenchimento do circuito extracorpóreo muitas vezes proibitivos, e são fatores que dificultam o uso de HD em crianças. A presença de malformações de parede abdominal, como a gastrosquise bem como cirurgias abdominais recentes constituem contraindicações ao uso da DP. Dito isso, espera-se que pacientes com menor faixa etária e, conseqüentemente, menor peso, tenham prognóstico pior. Esse dado foi confirmado no presente estudo, sendo os neonatos o grupo com menor sobrevida e os adolescentes o grupo que apresentou melhor prognóstico. Esse resultado também foi observado em estudo que incluiu apenas pacientes submetidos a terapias dialíticas contínuas, que evidenciou 62% de sobrevida em pacientes maiores que 1 ano de idade versus 44% em pacientes abaixo dessa idade.⁴

A asfixia perinatal foi o fator que associou-se a maior letalidade (HR: 5,28 quando comparado com doença renal primária), seguido de trauma (HR: 4,37) e sepse (HR: 4,05). Esse achado diferiu do encontrado pelo estudo AWARE, que classificou trauma ou condição cirúrgica no diagnóstico de admissão como fator protetor para morte (OR: 0,42).³⁶ Trata-se de resultado também discordante de estudo tailandês que destacou sepse como causa de IRA com maior mortalidade.³⁹ Doença renal primária foi fator associado a menor letalidade, observação coincidente com estudos prévios.⁸⁶

Esse estudo apresenta algumas limitações. A principal limitação é o fato de se tratar de estudo retrospectivo, que utiliza base de dados secundária e com variáveis categóricas sem padronização de preenchimento. Por exemplo, observamos dados imprecisos durante a análise de tempo de terapia dialítica e ausência de informação sobre o peso de 38 pacientes. Outra limitação foi a ausência de dados laboratoriais. O fato de a maioria dos pacientes ter sido oriunda de hospitais privados pode tornar o estudo menos representativo da população brasileira, que é atendida predominantemente em hospitais do SUS.

No entanto, trata-se de estudo que reflete a realidade da assistência dialítica em UTIPs de um grande centro urbano. Observamos que houve indicação tardia, com óbitos precoces após início da terapia, além de elevada letalidade. Esse resultado oferece a oportunidade de se discutir a necessidade do envolvimento da equipe de Nefrologia Pediátrica mais precocemente no curso da IRA. O início da assistência antes da identificação da necessidade de diálise pela equipe de terapia intensiva, pode resultar em adoção de medidas que permitam mitigar o agravamento da IRA, além de melhor indicar o momento de iniciar a

TRS. Também destaca a necessidade de se discutir em que contextos a TRS não deve ser iniciada, pois em muitos casos o óbito foi precoce, não tendo havido tempo para que a TRS pudesse alterar o desfecho.

CONCLUSÕES

- a) A IRA dialítica é uma condição associada a elevadíssima letalidade, sendo de melhor prognóstico em pacientes maiores que 12 anos;
- b) Sepses foi a principal etiologia de IRA em todas as faixas etárias;
- c) Neonatos foram o grupo etário com menor sobrevida;
- d) A presença de comorbidades não impactou na letalidade em pacientes pediátricos com IRA dialítica;
- e) O método dialítico inicial não impactou na letalidade associada a IRA dialítica;
- f) Os principais fatores associados a morte em pacientes pediátricos com IRA dialítica foram faixa etária e etiologia da IRA;
- g) Embora não previsto nos objetivos iniciais, observamos que indicação tardia da TRS e futilidade de tratamento podem ter contribuído para a elevada letalidade observada.

REFERÊNCIAS

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):253-263.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-212.
3. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2009;24(3):394-400.
4. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):732-738.
5. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38(3):933-939.
6. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int.* 2009;76(8):885-892.
7. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(1):184-189.
8. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):523-530.
9. Sinha R, Nandi M, Tullus K, Marks SD, Taraphder A. Ten-year follow-up of children after acute renal failure from a developing country. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):829-833.
10. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028-1035.
11. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. In. Vol 2. *Kidney international. Supplement.*2012:1-138.
12. Kolff WJ. Artificial kidney dialyser with great area. In. Vol 117. *Acta Med Scandinav*1944:121.
13. Kolff WJ. The artificial kidney. Past, present and future. In. Vol XV. *Circulation*1957:285-294.

14. Carter FH, Jr., Aoyama S, Mercer RD, Kolff WJ. Hemodialysis in children; report of five cases. *J Pediatr*. 1957;51(2):125-136.
15. Segar WE, Gibson RK, Rhamy R. Peritoneal dialysis in infants and small children. *Pediatrics*. 1961;27:603-613.
16. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(11):642-646.
17. Goldstein SL. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. *Contrib Nephrol*. 2011;174:163-172.
18. Ronco C, Ricci Z, Goldstein SL. (R)evolution in the Management of Acute Kidney Injury in Newborns. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(2):206-211.
19. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):339-347.
20. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, et al. Etiology, clinical profile and short-term outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology center in Pakistan. *Ren Fail*. 2017;39(1):26-31.
21. Avner ED. *Pediatric Nephrology*. Vol 1. 7th Edition ed. London: Springer Heidelberg New York Dordrecht London; 2016.
22. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(5):1539-1549.
23. Siegel NJ, Devarajan P, Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr Res*. 1994;36(2):129-136.
24. Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F1012-1019.
25. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 1997;51(5):1463-1468.
26. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, et al. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(2):371-379.
27. Nony PA, Schnellmann RG. Mechanisms of renal cell repair and regeneration after acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):905-912.
28. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.

29. Doyle JF, Forni LG. Update on sepsis-associated acute kidney injury: emerging targeted therapies. *Biologics*. 2016;10:149-156.
30. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In: *Crit Care*. Vol 11. England2007:R31.
31. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):191-196.
32. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637.
33. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457-467.
34. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1661-1669.
35. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):703-710.
36. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11-20.
37. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2036-2043.
38. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol*. 2013;13:41.
39. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics*. 2006;118(3):e786-791.
40. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol*. 2015;83(7 Suppl 1):70-74.
41. Rustagi RS, Arora K, Das RR, Pooni PA, Singh D. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill children - a developing country perspective. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(1):35-41.
42. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int*. 2004;66(4):1541-1548.
43. Tavares MS. Análise de mortalidade em crianças com insuficiência renal aguda submetidas a diálise peritoneal. In. Vol 30. J Bras Nefrol2008:180-184.

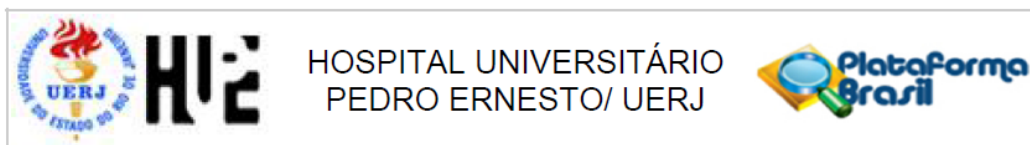
44. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):485-492.
45. Cabral FC, Ramos Garcia PC, Mattiello R, et al. Influence of Acute Kidney Injury Defined by the Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Score on the Clinical Course of PICU Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(8):e275-282.
46. Riyuzo MC, Silveira LV, Macedo CS, Fioretto JR. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(1):28-34.
47. Volpon LC, Sugo EK, Consulín JC, Tavares TLG, Aragon DC, Carlotti A. Epidemiology and Outcome of Acute Kidney Injury According to Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria in Critically Ill Children-A Prospective Study. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016;17(5):E229-E238.
48. Bresolin N, Silva C, Hallal A, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):537-544.
49. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(9):893-900.
50. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):96-101.
51. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-873.
52. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Urbano J, et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2010;36(5):843-849.
53. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics.* 2013;132(3):e756-767.
54. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015;136(2):e463-473.
55. Askenazi D. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):201-207.
56. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996;50(1):4-14.

57. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Med.* 1996;101(1):49-53.
58. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(9):1669-1674.
59. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(3):402-409.
60. Auron A, Brophy PD. Pediatric renal supportive therapies: the changing face of pediatric renal replacement approaches. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):183-188.
61. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(1):61-69.
62. Zarbock A, Singbartl K, Kellum JA. Evidence-based renal replacement therapy for acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(3):135-139.
63. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001;107(6):1309-1312.
64. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):316-325.
65. Ricci Z, Ronco C. Timing, dose and mode of dialysis in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(6):556-561.
66. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):37-48.
67. Bunchman TE. Treatment of acute kidney injury in children: from conservative management to renal replacement therapy. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(9):510-514.
68. Andreoli SP. Management of acute kidney injury in children: a guide for pediatricians. *Paediatr Drugs.* 2008;10(6):379-390.
69. Ricci Z, Goldstein SL. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol.* 2016;187:121-130.
70. Daugirdas JT. *Manual de Diálise.* 3a Edição ed2003.
71. Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology.* Vol 1. 1st Edition ed. Philadelphia2008.

72. Bridges BC, Askenazi DJ, Smith J, Goldstein SL. Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit. *Blood Purif.* 2012;34(2):138-148.
73. Vasudevan A, Phadke K, Yap HK. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1145-1156.
74. Zaritsky J, Warady BA. Peritoneal dialysis in infants and young children. *Semin Nephrol.* 2011;31(2):213-224.
75. Brenner B. *The kidney.* Vol 1. 7th ed2003.
76. Ronco C, Garzotto F, Ricci Z. CA.R.PE.DI.E.M. (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine): evolution of continuous renal replacement therapies in infants. A personal journey. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1203-1211.
77. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol.* 2018.
78. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1493-1499.
79. Chang JW, Jeng MJ, Yang LY, et al. The epidemiology and prognostic factors of mortality in critically ill children with acute kidney injury in Taiwan. *Kidney Int.* 2015;87(3):632-639.
80. Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde (Brasil - 2008-2019). <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Published 2019. Accessed 2019.
81. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(8):1453-1461.
82. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11.
83. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, VandeWalle J. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in children, a single center study. *Acta Clin Belg.* 2017;72(6):405-412.
84. Institute for Health Metrics and Evaluation I. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *IHME, 2018.* 2018.
85. Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury - is it possible to move the needle against this syndrome? *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(1):1-3.
86. Macedo E, Cerda J, Hingorani S, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196586.

87. Suassuna JHR, Ruzany F, Francisco RFaria, Ricardo AGouvea Filho, Walter L. A Large Scale, Mobile, on Demand, Outsourcing Solution for the Provision High Quality Renal Replacement Therapy (RRT) in Hospitals without Nephrology Facilities. . Renal Week; 2005; Washington.
88. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):13-24.
89. Gabbay E, Meyer KB. Identifying critically ill patients with acute kidney injury for whom renal replacement therapy is inappropriate: an exercise in futility? *NDT Plus*. 2009;2(2):97-103.
90. Moss AH. Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):1081-1091.
91. Patel SS, Holley JL. Withholding and withdrawing dialysis in the intensive care unit: benefits derived from consulting the renal physicians association/american society of nephrology clinical practice guideline, shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):587-593.
92. Wightman AG, Freeman MA. Update on Ethical Issues in Pediatric Dialysis: Has Pediatric Dialysis Become Morally Obligatory? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1456-1462.
93. Código de Ética Médica : Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções nº 2.222/2018 e 2.226/2019. In.

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos epidemiológicos da Injúria Renal Aguda dialítica em pacientes pediátricos no Rio de Janeiro.

Pesquisador: Thais Lira Cleto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60107616.2.0000.5259

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.808.258

Apresentação do Projeto:

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma condição grave e potencialmente fatal, principalmente em pacientes nos extremos de vida e na sua forma de apresentação mais grave, que envolve a necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS). Estudos epidemiológicos internacionais relatam letalidade entre 30 e 50% em pacientes pediátricos submetidos a TRS. Entre as crianças que sobrevivem a um episódio de IRA, até 60% podem permanecer com alguma alteração residual na função renal. A melhora nos equipamentos disponíveis para realização dos procedimentos dialíticos, bem como o advento da Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal permitiram uma mudança dramática na assistência a estes pacientes, bem como na epidemiologia da IRA, especialmente no que tange às suas principais etiologias. O conhecimento das principais características epidemiológicas

associadas a esta condição é fundamental para o planejamento das estratégias para diminuir a morbimortalidade associadas a ela. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre IRA dialítica em pacientes pediátricos na literatura mundial, e nenhum estudo envolvendo grande número de indivíduos no Brasil. O objetivo do presente estudo é descrever dados demográficos, etiologia, fatores de risco para mortalidade e letalidade em

pacientes de 0-20 anos com diagnóstico de Injúria Renal Aguda com necessidade de TRS na

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



Continuação do Parecer: 1.808.258

cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever dados demográficos, etiologia, fatores de risco para mortalidade e letalidade em pacientes de 0-20 anos com diagnóstico de Injúria Renal Aguda com necessidade de TSR.

Objetivo Secundário:

1. Analisar as taxas de letalidade associadas a IRA dialítica de acordo com a faixa etária. 2. Avaliar as principais etiologias da IRA dialítica nas diferentes faixas etárias. 3. Traçar a curva de sobrevida em pacientes pediátricos com IRA submetidos a TRS. 4- Pesquisar as comorbidades mais prevalentes em pacientes pediátricos com IRA dialítica. 5- Determinar os principais fatores de risco para morte em pacientes pediátricos com IRA dialítica. 6- Analisar o impacto do método dialítico inicial sobre a letalidade da IRA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Estudo observacional retrospectivo sem identificação dos indivíduos incluídos no estudo. Não são observados riscos para os participantes da pesquisa.

Benefícios:

Estudo observacional retrospectivo sem identificação dos indivíduos incluídos no estudo. Não são observados benefícios individuais para os participantes da pesquisa. Os prováveis benefícios obtidos ao final do estudo serão o melhor conhecimento das principais características epidemiológicas associadas à injúria renal aguda dialítica em crianças e adolescentes, possibilitando o planejamento das estratégias para diminuir a morbi-mortalidade associadas a ela.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Mestrado bem elaborado. A pesquisa está estruturada bem como referencial teórico e metodológico detalhado e explicitado, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos necessários foram apresentados. Justificativa aceita da dispensa do TCLE devido à natureza observacional do estudo, sem qualquer intervenção, além do anonimato na coleta e processamento dos dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da

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



Continuação do Parecer: 1.808.258

Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

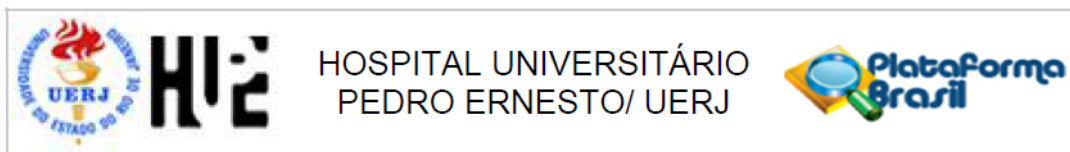
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_760913.pdf	05/09/2016 21:16:22		Aceito
Outros	Identidade.pdf	05/09/2016 21:14:23	Thais Lira Cleto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPB.docx	05/09/2016 21:09:21	Thais Lira Cleto	Aceito
Outros	Autorizacao_uso_dados.pdf	05/09/2016 21:07:29	Thais Lira Cleto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/09/2016 21:00:33	Thais Lira Cleto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_ciencia.pdf	05/09/2016 20:49:14	Thais Lira Cleto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_pdf.pdf	05/09/2016 20:46:01	Thais Lira Cleto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

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



Continuação do Parecer: 1.808.258

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Novembro de 2016

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

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

ANEXO B - Interface para preenchimento dos dados do paciente atendido

Registro - (Inclusão)

Paciente	Hospital	Responsável	Endereço	Ins. Renal	Rel. Médico	CID
Filial:	<input type="text"/>					
Agência:	Pediatría					
Paciente:	<input type="text"/>					
Sexo:	<input type="text"/>	Raça:	<input type="text"/>			
Nascimento:	<input type="text"/>	CPF:	<input type="text"/>	Origem CPF:	<input type="text"/>	
Identidade:	<input type="text"/>	Orgão:	<input type="text"/>			
Convênio:	<input type="text"/>					
Nome do Convênio:	<input type="text"/>					
Plano:	Nenhum Registro foi Encontrado					
Matrícula:	<input type="text"/>	Data Validade:	<input type="text"/>			
Titular:	<input type="text"/>					
Tel. Paciente:	<input type="text"/>	<input type="text"/>				

Gravar Limpar Voltar

Registro - (Inclusão)

Paciente	Hospital	Responsável	Endereço	Ins. Renal	Rel. Médico	CID
Hospital:	<input type="text"/>					
Grupo Médico:	Nenhum Registro foi Encontrado					
Cliente:	Nenhum Registro foi Encontrado					
Profissional:	THAIS LIRA CLETO					
Reg. Hosp.:	<input type="text"/>					
Produto:	<input type="text"/>					
Pront. Hosp.:	<input type="text"/>					
Local Internação:	<input type="text"/>					
Leito/Quarto/Aptº:	<input type="text"/>					
Dt. Intern. Hospital:	10/11/2016					
Senha de Internação:	<input type="text"/>					

Gravar Limpar Voltar

ANEXO C - Interface para preenchimento de dados clínicos do paciente atendido

Registro - (Inclusão)

Paciente	Hospital	Responsável	Endereço	Ins. Renal	Rel. Médico	CID
Tipo Ins. Renal: <input type="text" value="Aguda SEM Disfunção Renal Prévia"/>						
Fator Desencadeante:						
<input type="checkbox"/> Sepsis na internação <input type="checkbox"/> Sepsis após internação <input type="checkbox"/> Choque Cardiogênico - I.C. <input type="checkbox"/> Hipovolemia/Hipotensão <input type="checkbox"/> Nefrotoxicidade <input type="checkbox"/> Causas Urológicas <input type="checkbox"/> Cirurgia de Grande Porte <input type="checkbox"/> Outros <input type="text"/>						
Motivo de Procedimento:						
<input type="checkbox"/> Oligúria/Anúria <input type="checkbox"/> Acidose Metabólica <input type="checkbox"/> Elevação uréia/creatinina <input type="checkbox"/> Hipervolemia <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Imunomodulação <input type="checkbox"/> Intoxicação Exógena <input type="checkbox"/> Outros <input type="text"/>						

Registro - (Inclusão)

Paciente	Hospital	Responsável	Endereço	Ins. Renal	Rel. Médico	CID
Qtd. Procedimento: <input type="text"/>						
Doença Base: <input type="text"/> 500						
Motivo Internação: <input type="text"/> 500						
Situação Clínicas: <input type="text"/> 500						
Comorbidades: <input type="text"/> 500						
Indicação do tipo de TRS: <input type="text"/> 500						

Registro - (Inclusão)

Paciente	Hospital	Responsável	Endereço	Ins. Renal	Rel. Médico	CID
Doença Clín. Base: <input type="text"/>						
Comp. Doença Clín.: <input type="text"/>						
Doença Renal Base: <input type="text"/>						
Comp. Doença Renal: <input type="text"/>						

ANEXO D - Interface para prescrição do procedimento dialítico

Prescrição Médica - (Inclusão)

Procedimento	Prescrição	Acesso
RegIA:	99988	Paciente: [REDACTED]
Idade:	2 dias	Data Nascimento: 25/11/2016
Hospital:	[REDACTED]	Sexo: FEMININO
Profissional:	[Dropdown]	RegProc: 1
Profissional Substituído:	[Dropdown]	Profissional substituto? <input type="checkbox"/>
Local Internação:	[Dropdown]	Leito/Quarto/Aptº: [Text]
Peso:	[Text]	Altura: [Text] Data Adm. CTI: [Text] Hora: [Text]
Índ. Prognóstico:	Saps: [Text]	
Motivo Anvisa	[Dropdown]	

Gravar Limpar Voltar

Regras:

Prescrição Médica - (Inclusão)

Procedimento	Prescrição	Acesso
Data:	[Text]	Início Previsto: [Text]
Produto:	H - P - HEMODIÁLISE INTERMITENTE - HDI - Pacote	
Tempo:	04:00 h	Qb: 80 mL/min Qd: 500 mL/min UF: Hora 10 mL
Filtro:	Capilar F3	
Anticoagulação:	HEPARINA BOLUS	Dose Inicial: 1500 UI Dose complementar: [Text] UI na [Text] h
Sol. Diálise:	SOL. DIÁL. PADRÃO G - 1,0/L K - 2,0 mEq/L Ca - 2,5 mEq/L	
HP 12:	KCL a 10%: 3,75 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 1 mEq/L	7,5 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 2 mEq/L 11,25 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 3 mEq/L
HP 24:	KCL a 10%: 3,75 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 1 mEq/L	7,5 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 2 mEq/L 11,25 mL/SL: <input type="checkbox"/> > 3 mEq/L
Sol. DP:	[Text] G%	Vol. Total: [Text] mL Vol./Banho: [Text] mL TP: [Text] Min
KCL a 10%:	[Text] mL/L	Antibiótico: [Dropdown] [Text] mg/L Heparina: [Text] U/L
Tempo:	[Text] h	Tp. Dren: [Text] min Vol.Sol.Perm: [Text] mL

Gravar Limpar Voltar


Regras:

ANEXO E – Resumo do artigo de revisão publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia

ANEXO F – Comprovação de submissão do artigo científico

ScholarOne Manuscripts™

Thais Cleto-Yamane · Instructions & Forms · Help

kidney INTERNATIONAL 

Home Author Review

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to	Kidney International
Manuscript ID	KI-05-19-0758
Title	Epidemiology of paediatric acute kidney injury in a middle income country
Authors	Cleto-Yamane, Thais Gomes, Conrado Koch-Nogueira, Paulo Cesar Suassuna, José Hermógenes
Date Submitted	25-May-2019

ANEXO G – Versão final do artigo científico submetido

Kidney International



Epidemiology of paediatric acute kidney injury in a middle income country

Journal:	<i>Kidney International</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Clinical Investigation
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Cleto-Yamane, Thais; Hospital Universitario Pedro Ernesto, Nephrology Gomes, Conrado; Internal Medicine Koch-Nogueira, Paulo Cesar; Universidade Federal de Sao Paulo, Pediatrics Suassuna, José Hermógenes; Hospital Universitario Pedro Ernesto, Rio de Janeiro State University (UERJ), Clinical and Academic Unity of Nephrology
Subject Area:	Acute Kidney Injury, Epidemiology and Statistics, Pediatric Nephrology
Keywords:	acute kidney injury, pediatric nephrology, hemodialysis, peritoneal dialysis

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Epidemiology of paediatric acute kidney injury in a middle income country

Thais Lira Cleto-Yamane, MD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Conrado Lysandro Rodrigues Gomes, MD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Paulo Cesar Koch-Nogueira, PhD
Universidade do Estado de São Paulo

Jose Hermogenes Rocco Suassuna, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Corresponding author:

Thais Lira Cleto-Yamane

Address: Boulevard 28 de setembro, 77. 3o andar. Secretaria de Nefrologia. Vila Isabel.

Rio de Janeiro-RJ. Brazil. Zip code: 20551-030.

Fax number: 55 21 28688127 Telephone number: 55 21 988046852

E-mail: thaiscleto@yahoo.com.br

Running title: Epidemiology of paediatric acute kidney injury

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a potentially life-threatening condition, especially in patients at the extremes of age and when renal replacement therapy (RRT) is required. Data worldwide report mortality between 11 and 63% in paediatric patients submitted to RRT. We analysed data from 693 patients with AKI who underwent RRT between 2002 and 2014 in Rio de Janeiro, Brazil. Most of the patients were male (59.5%) and younger than 1 year of age (55.6%), with a mean age of 3 years and 9 months. The majority of the patients attended private hospitals (76.5%). Sixty-six percent of the subjects had at least one coexisting condition. Surgical disease/trauma was the most frequent primary diagnosis at admission, followed by respiratory disease (31.6 and 28.2%, respectively). The mortality was 65.2%, and was lower in patients over 12 years of age (50%). Older age was a protective factor for death (HR: 1.91 for death in neonates). Primary kidney disease was associated with at least three-fold lower mortality. ICU team experience was also associated with lower mortality (HR: 0.74 when the hospital treated more than 20 patients requiring RRT). Having a metabolic disease increased the risk of death (HR: 1.75). This study confirmed the high mortality associated with dialytic AKI in paediatric patients, especially in low/middle income countries. These results provide important data about the main aspects of this disease and may contribute to the planning of measures to improve the outcomes of this condition.

Keywords: Acute kidney injury, epidemiology, children, renal replacement therapy.

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a common and life-threatening complication among paediatric critically ill patients, with mortality rates ranging from 11 to 63% in those that require dialysis.^{1,2} Children who experience an episode of AKI have longer ICU and hospital stays and a greater need for mechanical ventilation.^{3,4}

The aetiology of AKI has evolved over the years. In high income countries, sepsis, congenital heart disease and oncologic disorders have replaced primary kidney diseases as the major causes of AKI.^{5,6} Data on AKI in other settings are scarcer. A recent multicentric prospective study including 354 paediatric AKI patients from 41 different countries showed that patients from low and low-middle income countries had a 57-fold higher adjusted risk of death compared to patients from high income countries.⁷

The aim of this study was to describe the epidemiology of dialytic AKI in paediatric patients in a large urban area of a middle income country.

Results

We studied 693 patients from 0 to 18 years of age who underwent RRT between 1st January 2002 and 31st December 2014. The mean age of the cohort was 3 years and 9 months, and 55% of the patients were younger than 1 year old; 412 (59.5%) were male and 530 (76.5%) were treated at a private hospital. The mean weight was 15.3 kg (0.6-105 kg).

The patients in this cohort came from 74 different hospitals. Sixty-five of these hospitals treated up to 20 patients with dialytic AKI in the 12 years of observation. Three hospitals treated more than 40 patients and 6 hospitals treated 21-40 patients during the observation period.

Overall, most of the patients had a primary clinical diagnosis (as opposed to surgical) (69.8% vs. 30.2%). This pattern was also observed when the cohort was stratified into age groups. Hypotension (37.2%) and sepsis (36.9%) were the most frequent trigger factors for AKI among all age groups, and in most patients (66%) there were coexisting conditions.

The cohort was divided into different age groups as follows: 27.9% (193) were younger than 28 days (neonates); 27.7% (192) were aged between 29 days and 1 year; 17% (118) were aged 1-5 years; 14.1% (98) were aged 5-12 years; 13.3% (92) were aged older than 12 years. An outline of the demographic, social and clinical characteristics is shown in Table 1.

Table 1: Patient characteristics

	Global	0-28d	29d-1yo	>1-5yo	>5-12yo	>12-18yo
Total	693	193	192	118	98	92
Age	3 years 9 months (0-18yo)	27.9%	27.7%	17%	14.1%	13.3%
Gender N(%)						
Male	412 (59.5)	132 (68.4)	110 (57.3)	65 (55)	56 (57.1)	49 (53.3)
Female	281 (40.5)	61 (31.6)	82 (42.7)	53 (45)	42 (42.9)	43 (46.7)
Type of hospital N(%)						
Public	163 (23.5)	25 (13)	48 (25)	26 (22)	31 (31.6)	33 (35.9)
Private	530 (76.5)	168 (87)	75 (144)	92 (78)	67 (68.4)	59 (64.1)
Weight in kg (mean)	15.3	2.88	5.93	12.5	29.5	58.7
Type of diagnosis (%)						
Clinical	69.8	54.4	64	84.7	84.7	79.3
Surgical	30.2	45.6	36	15.3	15.3	20.7
Trigger factor (%)						
Hypotension	37.2	48.7	39.6	33.1	27.5	23.9

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Sepsis	36.9	25.9	43.7	42.4	38.8	36.9
Surgery	10.1	18.1	9.4	7.6	8.2	-
Nephrotoxicity	4.1	2.1	2.1	2.5	6.1	12
Other/uninformed	11.7	5.2	5.2	14.4	19.4	27.2
Coexisting condition N(%)						
Cardiovascular	187 (25.9)	85 (44)	64 (33.3)	23 (19.5)	10 (10.2)	5 (5.4)
Pulmonary	15 (2.1)	0	5 (2.6)	6 (5.1)	2 (2)	2 (2.2)
Neurologic	73 (10.1)	22 (11.4)	16 (8.3)	11 (9.3)	12 (12.2)	12 (13)
Renal or urologic	4 (0.6)	1 (0.5)	0	2 (1.7)	1 (1)	0
Gastrointestinal	23 (3.2)	7 (3.6)	11 (5.7)	4 (3.4)	0	1 (1.1)
Oncologic/haematologic	73 (10.1)	1 (0.5)	6 (3.1)	13 (11)	28 (28.6)	25 (27.1)
Prematurity	82 (11.3)	59 (30.6)	22 (14.5)	1 (0.8)	0	0
Immunologic	3 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (1)	0
Rheumatologic	10 (1.4)	0	1 (0.5)	0	3 (3.1)	6 (6.5)
Metabolic	19 (2.6)	1 (0.5)	9 (4.7)	4 (3.4)	1 (1)	4 (4.3)
None	234 (33.7)	21 (10.9)	69 (35.9)	61 (51.7)	42 (42.9)	41 (44.6)

The most frequent primary diagnosis upon admission was surgical/trauma (31.6%). In neonates and infants, this pattern was more evident (45.6% of the patients had this primary diagnosis). In infants, respiratory diseases had the same frequency as surgical diagnosis or trauma (36.4 vs. 37%). In patients above 1 year of age, respiratory diseases were the cause of admission in the majority of patients. Table 2 describes the primary diagnosis upon admission according to age group.

Table 2: Primary diagnosis according to age group

Global	0-28 days	29 days-1yo	>1-5yo	>5-12yo	>12-18yo
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
693	193	192	118	98	92

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Primary diagnosis						
Shock	107 (15.4)	18 (9.3)	29 (15.1)	22 (18.6)	24 (24.5)	14 (15.2)
Cardiovascular	16 (2.3)	5 (0.7)	1 (0.5)	3 (2.5)	2 (2.0)	5 (5.4)
Respiratory	196 (28.2)	29 (15)	70 (36.4)	46 (39)	28 (28.6)	23 (25)
Surgical or trauma	219 (31.6)	88 (45.6)	71 (37)	20 (16.9)	18 (18.4)	22 (23.9)
Central nervous system	66 (9.5)	38 (19.7)	7 (3.6)	7 (5.9)	8 (8.2)	6 (6.5)
Primary kidney disease	27 (3.9)	0	4 (2.1)	14 (11.9)	6 (6.1)	3 (3.3)
Others	62 (8.9)	15 (7.7)	10 (5.2)	6 (5.1)	12 (12.2)	19 (20.6)

The global mortality was 65.2%, and was higher in infants (73.4%) and lower (50%) in patients above 12 years old. We observed that male gender, age greater than 12 years, ICU team experience, higher body weight, some coexisting conditions such as rheumatologic disease, trigger factors "others" compared to sepsis, and primary diagnosis (primary kidney disease and shock) were factors associated with lower mortality with a p-value <0.2. On the other hand, surgical diagnosis, a greater number of AKI-related manifestations at the time of onset of RRT and a higher number of associated organ failures were factors related to higher mortality with a p-value <0.2. All these variables were selected for the multivariate model. Weight, although significant in the univariate model, was excluded because it contained inaccurate data, with 38 patients missing data on this factor. The type of hospital where the patient was treated (public or private) was not associated with differences in mortality. These results are shown in Table 3.

Table 3: Death hazard ratios

Univariate analysis			
Characteristics	Hazard ratio	95 CI%	p-value
Male	0.83	0.69-1.01	0.067
Age >12 years	0.84	0.78-0.90	0.000
Surgical diagnosis	1.16	0.94-1.42	0.154
Public hospital	1.06	0.85-1.32	0.574
Hospital category (attended >40 patients)	0.93	0.83-1.03	0.191
Weight	0.98	0.98-0.99	0.000
Peritoneal dialysis	0.84	0.69-1.01	0.070
Coexisting condition			
Cardiovascular	0.97	0.78-1.19	0.779
Pulmonary	0.63	0.31-1.27	0.198
Neurologic	1.20	0.89-1.62	0.215
Renal	0.67	0.21-2.11	0.506
Gastrointestinal	1.63	1.04-2.56	0.031
Oncologic/haematologic	1.08	0.80-1.46	0.589
Prematurity	1.29	0.98-1.71	0.064
Immunologic	0.93	0.23-3.73	0.919
Rheumatologic	0.34	0.12-0.91	0.033
Metabolic	1.7	1.03-2.80	0.037
Trigger factor			
Others X Sepsis	0.90	0.84-0.95	0.001
Primary diagnosis:			
primary kidney disease	0.94	0.89-0.98	0.011
X shock			
Number of AKI manifestations	1.05	0.97-1.13	0.174
Number of organ failures	1.15	1.04-1.27	0.003

Legend – AKI: acute kidney injury

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

After the exclusion of variables with lower statistical significance, one by one, according to the stepwise backward model, we observed that the age group older than 12 years, ICU team experience (hospital treated more than 20 patients) and primary kidney disease as the primary diagnosis were associated with differences in mortality, as they were confirmed as factors associated with lower mortality in dialytic AKI. Metabolic disease as a coexisting condition was associated with higher mortality (Table 4).

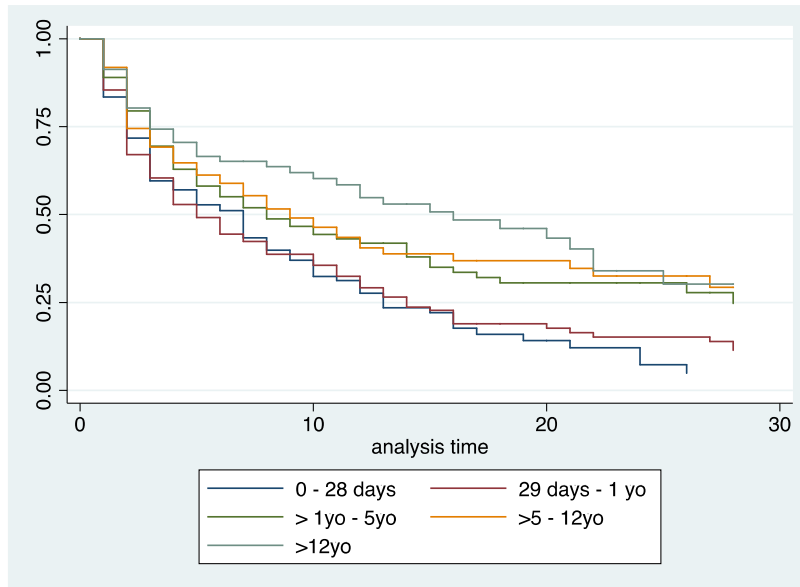
Table 4: Multivariate Cox regression

Characteristics	Hazard ratio	95%CI	p-value
Age group (base: >12 yo)			
0-28 days	1.91	1.32-2.77	0.001
29 days-1 yo	1.87	1.32-2.65	0.000
>1-5 yo	1.55	1.06-2.27	0.023
>5-12 yo	1.31	0.89-1.92	0.170
ICU team experience (base: ≤ 20 patients)			
21-40 patients	0.74	0.57-0.96	0.024
>40 patients	0.74	0.59-0.94	0.014
Coexisting condition			
Metabolic	1.75	1.05-2.93	0.031
Primary diagnosis (base: primary kidney disease)			
Shock	4.03	1.84-8.81	0.000
Cardiovascular	4.23	1.97-9.08	0.000
Respiratory	3.62	1.29-10.12	0.014
Surgical or trauma	4.22	1.95-9.15	0.000
Central nervous system	4.12	1.83-9.27	0.001
Others	3.47	1.53-7.88	0.003

Legend – ICU: Intensive care unit; yo: years old.

Survival curves after 28 days were prepared and are shown in Figure 1. Patients older than 12 years old showed better survival compared to neonates, who had the worst survival curve.

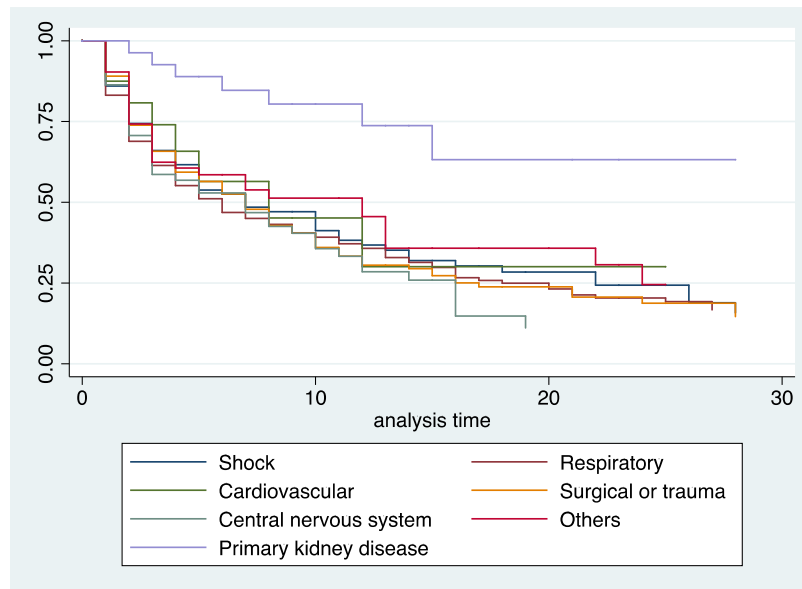
Figure 1: Kaplan-Meier survivals after 28 days according to age group.



Legend – yo: years old.

We also compared 28-day survival by primary diagnosis (Figure 2). Primary kidney diseases showed the best outcome and central nervous system diseases had the lowest survival at 28 days.

Figure 2: Kaplan-Meier survival curves after 28 days according to the primary diagnosis.



Discussion

This study represents the most extensive epidemiologic description of dialytic AKI in paediatric patients in a middle income country to date. We describe data on 693 children and adolescents who received RRT over 12 years in 74 different hospitals, encompassing different types of hospitals and a wide range of diseases and patient characteristics. These hospitals were mainly not specialised in treating children with AKI, as the majority of them treated fewer than two children with dialytic AKI per year.

The majority of patients were neonates and infants, with 55% of the patients less than 1 year of age. Dialytic AKI was more observed in boys, as previously shown in a large epidemiological study of AKI in children carried in the United States.¹⁰ The same study also highlighted that neonatal AKI represents a substantial proportion of

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

paediatric AKI, as 20% of their cohort was comprised of patients less than 1 month of age.¹⁰ The wide range of weight, varying from 0.6 to 105 kg, corroborates with the representativeness of our sample.

The majority of our patients were treated at a private hospital. Generally, in Brazil, people with fewer financial resources are treated in public hospitals. This type of hospital may have limited access to health resources, which could impact on outcomes in these patients. Only people who pay for the supplementary health system, i.e. 25% of the Brazilian population, have access to private hospitals. Ordinarily, people who are treated at this type of hospital have a higher income and better access to health services and education. We found no difference in mortality between patients treated at these two types of hospitals.

Almost 70% of the patients had a clinical diagnosis and close to 75% had hypotension or sepsis as the trigger factor. These findings were also observed in a North American national cohort study published in 2013.¹⁰

At least one coexisting condition, such as congenital heart disease, prematurity, neoplasm or a neurological disorder was present in the majority of the patients. This finding was observed to a greater extent in neonates, among whom 88% presented comorbidities. Prematurity and congenital heart disease were the most prevalent comorbidities in this age group. A retrospective study involving 122 neonates who underwent cardiac surgery from 2006 to 2009 observed a 62% incidence of AKI.¹¹ This suggests that children who experience an illness severe enough to develop AKI requiring RRT usually have an underlying disease.

Surgical disease/trauma was the most frequent primary diagnosis upon admission in this cohort, followed by respiratory disease. The AWARE study described

1:

1
2
3 respiratory disease followed by surgical disease/trauma as the main primary diagnosis.⁹

4
5 It has previously been reported that primary kidney diseases used to be a common cause
6
7 of AKI in the first studies in this subject.¹² In an epidemiological study that observed
8
9 patients admitted between 1999 and 2001 to a tertiary centre in the United States,
10
11 ischaemia was reported as the leading cause of AKI (21%), followed by nephrotoxicity
12
13 (16%) and sepsis (11%).¹³ In another study carried out between 2001 and 2006 in New
14
15 Zealand, sepsis appeared as the third most common cause of AKI.⁵ With the advent of
16
17 intensive care and technological advances that have improved care for critically ill
18
19 patients, the aetiologies of AKI have changed, especially in high income countries. In
20
21 these countries, current data point to sepsis and cardiac surgery as the most common
22
23 aetiologic agents related to AKI.^{10,14,15} An exception is a recent study from Belgium,
24
25 where haemolytic uremic syndrome was the most common cause of AKI, followed by
26
27 cardiac surgery and nephrotoxicity.¹⁶

28
29
30 In low/middle countries, the aetiology of AKI remains heterogenous. While acute
31
32 glomerulonephritis was the main cause of AKI in recent studies from China and
33
34 Pakistan,^{17,18} data from India found shock and sepsis as the main causes of AKI.¹⁹ We
35
36 hypothesise that the low number of patients with a low income in our sample (only 23%
37
38 were treated in public hospitals) may explain the observed results, with fewer than 4%
39
40 of patients presenting with primary kidney disease.

41
42 Data have been reported demonstrating the significant morbidity and mortality
43
44 associated with AKI.²⁰ We found a mortality of 65%; infants were the age group with the
45
46 highest mortality (73%). This overall mortality of 65% is higher than in previous
47
48 paediatric reports from high income countries,^{1,9,21-23} but similar to the 63% mortality
49
50 rate among children between 1 month and 17 years of age who underwent RRT reported
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1:

1
2
3 in a study from Thailand.^{1,21,24} However, in our study, we observed that mortality
4
5 decreased in the last two years of the observation period, reaching 50% in 2014.
6
7

8 We observed no relationship between gender, type of initial diagnosis (clinical
9 or surgical), type of hospital where the patient was treated (public or private), type of
10 initial RRT (haemodialysis or peritoneal dialysis), trigger factor for AKI, number of AKI-
11 related manifestations that the patient presented at the time of indication for RRT
12 (oliguria, hypervolemia, hyperkalaemia, metabolic acidosis or increased
13 creatinine/urea) and number of associated organic failures (respiratory, cardiovascular,
14 neurological, hepatic, gastrointestinal or coagulation) and mortality.
15
16

17 Age was associated with differences in mortality. Children younger than 1 year
18 of age had a two-fold greater risk of death than patients over 12 years of age. Forty-five
19 percent of the neonates had surgical disease as the primary diagnosis. The majority of
20 them underwent extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for the correction of
21 congenital cardiac diseases, which has previously been described to be associated with
22 an incidence of AKI of 64% and a mortality of 65% when AKI reached the highest stage,²⁵
23 as occurred in our cohort. Other studies on cardiac surgery have shown an occurrence
24 of AKI in 62% of neonates, with increased mortality when AKI reached the highest
25 stage.¹¹
26
27

28 The hospital where the child was treated also affected mortality. We studied
29 693 patients from 74 hospitals; the majority of them were not specialised to treat
30 dialytic AKI in children. Eighteen hospitals treated only one patient and 60 treated up to
31 10 patients with dialytic AKI over 12 years. Additionally, the paediatric nephrology team
32 was called only when the paediatric or neonatal intensive care staff requested RRT for
33 that particular patient. Most of the time, this occurred when the patient had a mean of
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1.

1
2
3 three AKI-related manifestations, which can mean a late indication of RRT. Hospitals that
4
5 treated more than 20 children in the observation period had better outcomes.
6
7

8 Coexisting conditions were observed in 66% of our patients. Only metabolic
9
10 diseases were associated with poor outcomes. Ten (52%) of these patients had inborn
11
12 errors of metabolism, four of them associated with severe neuropathy. All of them died.
13
14 We also found three patients with deposit diseases, diabetes mellitus and obesity.
15
16

17 Primary kidney disease had the best outcome compared to all other primary
18
19 diagnoses. This finding is in accordance with a recent multicentric prospective study
20
21 including paediatric AKI patients from 41 different countries. They described that
22
23 primary kidney diseases were more frequent in low/middle income countries than in
24
25 upper/middle or high income countries and were associated with a lower risk of death.⁷
26
27 When compared to primary kidney disease, all the other primary diagnoses had a three-
28
29 to four-fold increased risk of death.
30
31
32
33
34

35 The main limitation of this study is the fact that it was a retrospective study
36
37 that used a secondary database and categorical variables without standardisation of
38
39 completion. We obtained inaccurate data during the analysis of dialysis time and there
40
41 was a lack of information on the weight of 38 patients. Another limitation is the lack of
42
43 data from laboratory tests. The fact that the majority of patients were treated at private
44
45 hospitals may make the study less representative of the Brazilian population, which is
46
47 treated predominantly at public hospitals. However, the majority of the hospitals were
48
49 not specialised in treating children with dialytic AKI, which may be very informative of
50
51 what is seen outside reference centres.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Methods

1'

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

We included all patients from 0 to 18 years of age who underwent renal replacement therapy (RRT) provided by a private company between January 1st 2002 and December 31st 2014. This company provides mobile RRT services for 135 hospitals in Rio de Janeiro state, Brazil. The recorded data included demographic characteristics, clinical aspects and the outcome after therapy in each patient. In order to study only patients with AKI, we excluded patients chronic kidney disease defined according to the KDIGO (Kidney Disease / Improving Global Outcomes) 2012 criteria.⁸ We also excluded patients who underwent extracorporeal procedures for other purposes, like inborn errors of metabolism or intoxication. This study was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro. The flow chart in Figure 3 shows the construction of the cohort.

Statistics analysis was conducted with Stata[®] version 15. Based on the review of each medical report and ICD-10 coding, the causes for hospitalisation were classified into seven primary diagnoses. We based this on the AWARE study to determine diagnosis groups, adding primary kidney diseases as they are still an important cause of AKI in low/low-middle income countries.⁹ Precipitating factors of AKI were also identified. The clinical context and co-existing conditions of each patient were noted. Mortality was analysed globally and according to specific age groups, and was represented by Kaplan-Meier survival curves at 28 days from the start of artificial renal support. We used the univariate Cox model to select variables to be included in the multivariate model describing the factors associated with death. All variables that presented a positive or negative relation to the outcome with p-values lower than 0.2 in the univariate model were tested in the multivariate model. Then, the selection of

1

variables was performed, one by one, removing those not associated with the outcome, according to the stepwise backward method.

For the primary outcome of death, the model included the following explanatory variables: gender, weight, age group, type of initial diagnosis (clinical or surgical), type of hospital where the patient was treated (public or private), ICU team experience (hospital treated up to 20 patients during the observation period, treated 21-40 patients or treated more than 40 patients), type of initial RRT (haemodialysis or peritoneal dialysis), trigger factor for AKI, number of AKI-related manifestations that the patient presented at the time of indication for RRT (oliguria, hypervolemia, hyperkalaemia, metabolic acidosis and increased creatinine/urea), number of associated organ failures (respiratory, cardiovascular, neurological, hepatic, gastrointestinal or coagulation), coexisting conditions and primary diagnosis.

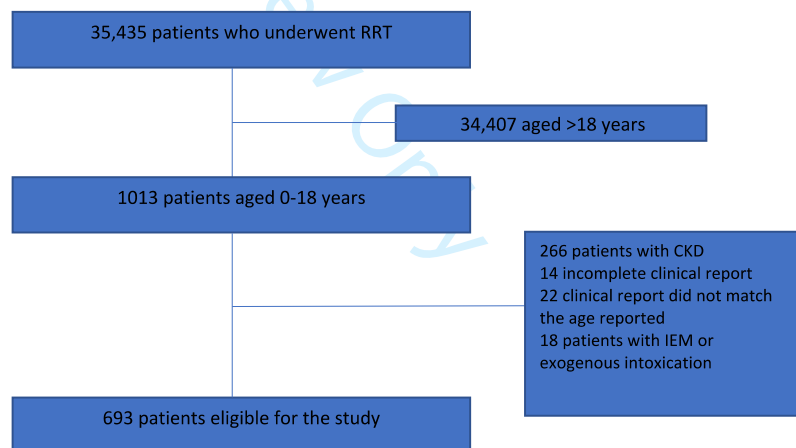


Figure 3: Flow chart showing the construction of the cohort. RRT: renal replacement therapy. CKD: chronic kidney disease. IEM: inborn errors of metabolism.

1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Disclosure

TLCY, CLRG, PCKN and JHRS have declared no competing interests.

For Peer Review Only

1:

REFERENCES

1. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; **2**: 732-738.
2. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2009; **24**(3): 394-400.
3. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; **38**: 933-939.
4. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009; **76**: 885-892.
5. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2008; **44**: 642-646.
6. Goldstein SL. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. *Contrib Nephrol*. 2011; **174**: 163-172.
7. Macedo E, Cerda J, Hingorani S, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One*. 2018; **13**: e0196586.
8. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; **2**(Suppl): 1-138.
9. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med*. 2017; **376**: 11-20.
10. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; **8**: 1661-1669.
11. Alabbas A, Campbell A, Skippen P, et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2013; **28**: 1127-1134.
12. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, et al. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; **156**: 893-900.
13. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005; **45**: 96-101.
14. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Urbano J, et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2010; **36**: 843-849.
15. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015; **35**: 2-11.
16. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, et al. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in children, a single center study. *Acta Clin Belg*. 2017; **72**: 405-412.
17. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, et al. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol*. 2013; **13**: 41.

- 1
- 2
- 3
- 4 18. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, et al. Etiology, clinical profile and short-term
- 5 outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology
- 6 center in Pakistan. *Ren Fail.* 2017; **39**: 26-31.
- 7 19. Rustagi RS, Arora K, Das RR, et al. Incidence, risk factors and outcome of acute
- 8 kidney injury in critically ill children - a developing country perspective. *Paediatr*
- 9 *Int Child Health.* 2017; **37**: 35-41.
- 10 20. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a
- 11 global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; **84**: 457-467.
- 12 21. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, et al. Outcome in children receiving continuous
- 13 venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; **107**: 1309-1312.
- 14 22. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, et al. Association between
- 15 progression and improvement of acute kidney injury and mortality in critically ill
- 16 children. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; **16**: 703-710.
- 17 23. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, et al. Recognition and reporting of AKI in
- 18 very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; **9**: 2036-2043.
- 19 24. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, et al. Childhood acute renal failure:
- 20 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics.* 2006;
- 21 **118**: e786-791.
- 22 25. Zwiers AJ, de Wildt SN, Hop WC, et al. Acute kidney injury is a frequent
- 23 complication in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane
- 24 oxygenation: a 14-year cohort study. *Crit Care.* 2013; **17**: R151.
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

Acknowledgements

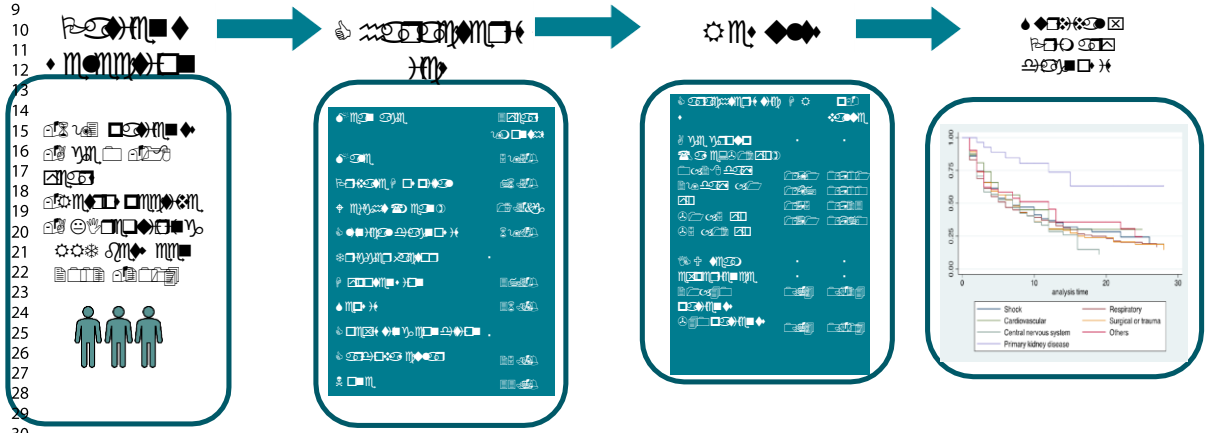
We thank Dr Luiz Afonso Mariz, Dr Alberto Zagury, Dr Fatima Bandeira, Dr Andreia Henriques, Dr José Guilherme Leite, Dr Anne Louise Oliveira, Dr Roberta Abreu, Dr Simone Collopy and Dr Jaqueline Leal for their collaboration in constructing the database used in this study.

Author contributions

TLCY, CLRG and JHRS designed the study and collected the data. TLCY, PCKN and JHRS analysed the data. All authors drafted the manuscript and reviewed, amended and approved the manuscript. TLCY had full access to the data in the study and final responsibility for submitting for publication.



1
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
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41



The International Society of Nephrology (<http://www.kidney-international.org>)

Medical icons: skull and crossbones, plus sign, water drop, heart, brain, microscope, computer monitor.

Text: *[Illegible text]*