
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

FELIPE CEZAR CABRAL

**A INFLUÊNCIA DA LESÃO RENAL AGUDA DEFINIDA PELO ESCORE PRIFLE
NA EVOLUÇÃO DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIÁTRICA**

**Porto Alegre
2012**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS
Faculdade de Medicina
Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança

A influência da lesão renal aguda definida pelo escore pRIFLE
na evolução de pacientes internados em Unidade de Terapia
Intensiva Pediátrica

FELIPE CEZAR CABRAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina /Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina/Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre,
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

C117i Cabral, Felipe Cezar

A influência de lesão renal aguda definida pelo escore pRIFLE na evolução de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica / Felipe Cezar Cabral. - Porto Alegre: PUCRS, 2012.

060 f.: tab. Inclui artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Coorientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. LESÃO RENAL AGUDA/mortalidade. 2. INSUFICIÊNCIA RENAL. 3. SINAIS E SINTOMAS. 4. TESTES LABORATORIAIS. 5. ÍNDICE DE GRAVIDADE DE DOENÇA. 6. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA/estatística e dados numéricos. 7. CRIANÇA. 8. ESTUDOS DE COORTE. 9. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Piva, Jefferson Pedro. III. Título.

C.D.D. 618.920028

C.D.U. 616.61-053.2:616-083.98(043.3)

N.L.M. WX 218

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*“Quando os ventos da mudança sopram, umas pessoas levantam
barreiras, outras constroem moinhos de vento”.*
Érico Veríssimo

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese, inicialmente, a minha esposa **Ludmila** pelo carinho, dedicação e amor durante esse primeiro ano de casamento, sem dúvidas o melhor ano da minha vida. Sem seu estímulo e compreensão essa batalha seria muito mais árdua.

Dedico ainda aos meus pais **Luis Henrique e Neli** e minha irmã **Clarice** por me apoiarem em todos os momentos bons e ruins da minha vida. Sem eles não seria capaz de começar, devo minha eterna gratidão por tudo que fizeram por mim.

Dedico a minha vizinha **Benedicta** por todo seu incentivo, amor e orgulho do neto médico e agora mestre!

Dedico também aos meus grandes mestres **Dr Jefferson Pedro Piva, Dr Pedro Celiny Ramos Garcia, Dr Paulo Roberto Einloft e Dr Francisco Bruno** que me ensinaram muito mais que medicina, me receberam de braços abertos e foram grandes responsáveis pelo meu crescimento profissional e pessoal.

Não poderia deixar de dedicar a todos os meus amigos que, de perto ou de longe, participaram de momentos especiais da minha vida e sempre foram grande fonte de inspiração. Certamente fazem parte da minha família.

Por último dedico à minha faculdade de formação médica, UERJ, de formação pediátrica UFRJ, de formação intensivista PUCRS e às 2 cidades que dividem meu coração: Rio de Janeiro e Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos residentes e amigos plantonistas da UTIP pela ajuda na coleta de dados e toda equipe de pós-graduação da UTIP responsável pelo impecável banco de dados.

Agradeço a Rita Mattiello pela grande ajuda com a análise e estatística.

RESUMO

Objetivo: Estudar as características clínicas e laboratoriais de pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no sul do Brasil, definidos pelo escore de pRIFLE como: com e sem lesão renal aguda; assim como estimar a influência do comprometimento renal na evolução dessa população.

Material e método: Estudo de coorte retrospectivo baseado em um banco de dados envolvendo todos os pacientes admitidos durante 1 ano em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) terciária de 12 leitos no sul do Brasil. Pacientes foram classificados de acordo com o pRIFLE de admissão e o pRIFLE máximo durante a internação na UTIP. Os desfechos avaliados foram: tempo de internação em UTIP, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de drogas vasoativas e mortalidade observada (MO). *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) foi usado para graduar a severidade da doença na admissão do paciente à UTIP.

Resultados: Dos 375 pacientes alocados no estudo, 169 (45%) apresentaram comprometimento renal na admissão, enquanto que 206 pacientes (55%) desenvolveram LRA em algum momento da internação em UTIP. A mediana do PIM2 de pacientes sem LRA foi de 9% versus 16% ($p=0,006$) nos pacientes com LRA. Em pacientes classificados como pRIFLE F, a mortalidade observada foi o dobro da mortalidade esperada pelo PIM2 (7 versus 3,2). Pacientes classificados como LRA severa (pRIFLE I ou F) apresentaram maior mortalidade (14,1%; $p=0,001$) e maior tempo de internação (mediana de 7 dias; $p=0,001$) em relação aos demais pacientes.

Conclusão: A LRA é um achado frequente em internações em UTIP e quanto mais grave a LRA, segundo os critérios de pRIFLE, maior a morbidade e mortalidade. Em pacientes com LRA severa o PIM2 tende a subestimar a mortalidade.

Palavras chaves: Insuficiência Renal Aguda, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, pRIFLE, PIM2, mortalidade.

SUMMARY

Objective: Evaluate the predictive value of the pRIFLE criteria on disease course severity in patients with or without AKI from a PICU in Southern Brazil.

Material and methods: Retrospective cohort study based on a database containing all the patients admitted in a period of 1 year to a 12-bed tertiary PICU in Southern Brazil. The patients were classified according to the pRIFLE admission score and the pRIFLE maximum score during the hospitalization period in the PICU. The evaluated outcomes were: length of stay in the PICU, duration of mechanical ventilation, duration of use of vasoactive drugs and mortality. The Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was used to assess disease severity at the time of admission in the PICU.

Results: From a total of 375 patients, 169 (45%) presented AKI at the time of admission and 206 patients (55%) developed AKI at some point during the hospitalization in the ICU. The median PIM2 among the non-AKI patients was 9% vs. 16% ($p=0.006$) among the AKI patients. The mortality of patients classified as pRIFLE F was twice than the expected by PIM2 (7 versus 3.2). Patients classified as severe AKI (pRIFLE I or F) presented higher mortality (14.1%; $p=0.001$) and longer length of stay in the PICU (median of 7 days; $p=0.001$) compared to the rest of the patients.

Conclusion: AKI is very frequent among patients admitted to ICUs and the severer the AKI, according to the criteria of disease severity assessed by pRIFLE, higher are the has shown to be a good predictor of morbidity and the mortality in this population. The PIM2 tends to underestimate the mortality in patients with severe AKI.

Key words: Acute Kidney Injury, Pediatric Intensive Care Units, mortality, pRIFLE, PIM2, mortality

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela I.1 - Critérios de RIFLE para a população adulta	18
Tabela I-2 - Critérios modificados de RIFLE para a população pediátrica	19
Tabela I-3 - Comparação de alguns artigos publicados sobre pRIFLE de acordo com o número de pacientes, a incidência e o desfecho.....	22

CAPÍTULO II

Tabela II-1 – Classificação de pRIFLE	35
---	----

CAPÍTULO III

Tabela III-1 - Características dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica no período de um ano	46
Tabela III-2 - Comparação das características dos pacientes com e sem lesão renal aguda na admissão	47
Tabela III-3 - Comparação das características da população e desfecho em pacientes sem LRA e risco de LRA com pacientes I + F na admissão à UTIP	48
Tabela III-4 - Comparação das características da população e desfecho em relação à lesão renal em qualquer momento da internação à UTIP	50
Tabela III-5 - Regressão logística múltipla dos resultados em relação ao desfecho primário (tempo de internação)	51
Tabela III-6 - Comparação das características da população e desfecho em relação à comprometimento renal mais severo em qualquer momento da internação à UTIP	52
Tabela III-7 - Comparação das características da população e desfecho entre as diferentes categorias do pRIFLE máximo em qualquer momento da internação.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AKI: Acute Kidney Injury

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AQDI: Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda

CICr: Clearance de Creatinina

Cr: Creatinina

DU: Débito Urinário

eCICr: Clearance de Creatinina estimado

HSL: Hospital São Lucas

ICU: Intensive Care Unit

IRA: Insuficiência Renal Aguda

LRA: Lesão Renal Aguda

ME: Mortalidade Estimada

MO: Mortalidade Observada

NGAL: Gelatinase Neutrófila associada a lipocalina

PICU: Pediatric Intensive Care Unit

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2

pRIFLE: pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage

PRISM: Pediatric Risk of Mortality

PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SHU: Síndrome Hemolítica Urêmica

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SMR: Standart Mortality Ratio (índice padronizado de mortalidade)

TGF: Taxa de Filtração Glomerular

UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

VM: Ventilação Mecânica

VMI: Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	13
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	13
1.1.1 História	13
1.1.2 Conceito de insuficiência renal aguda.....	14
1.1.3 Fatores de risco para desenvolvimento de ira e fatores agravantes	15
1.1.4 Métodos diagnósticos para IRA	16
1.1.5 RIFLE e pRIFLE	17
1.1.6 A LRA e o Brasil.....	20
1.1.7 Alguns estudos sobre os critérios de RIFLE em pediatria.....	20
1.1.8 Perspectivas futuras.....	23
1.1.9 Conclusão	24
1.2 JUSTIFICATIVA.....	25
1.2.1 Hipótese	25
1.3 OBJETIVOS.....	26
1.3.1 Geral	26
1.3.2 Específicos.....	26
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
CAPÍTULO II	30
2.1 MÉTODOS.....	31
2.1.1 Delineamento	31
2.1.2 Local.....	31
2.1.3 Seleção dos pacientes	32
2.1.4 Variáveis em estudo.....	33
2.1.5 Análise Estatística.....	36
2.2 REFERÊNCIAS	37
CAPÍTULO III	38
3.1 ARTIGO ORIGINAL	39
CAPÍTULO IV	59
4.1 CONCLUSÕES.....	60

CAPÍTULO I

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 História

A primeira descrição de insuficiência renal aguda (IRA), na época denominada *ischuria renalis* foi feita por William Heberden em 1802.¹ Definida como supressão e retenção da urina, foi fundamental para que as patologias renais fossem agrupadas, estudadas e descritas. Nessa época, ainda não se conheciam as características clínicas da doença e tampouco as características microscópicas estruturais do rim. Foi o próprio Heberden que escreveu o que pode ser considerada a clássica descrição do comportamento clínico da insuficiência renal aguda : “*A total suppression has lasted seven days, and yet the patient has recovered. It has been fatal as early as the fourth day. But in general those patients, who could not be cured, have sunk under their malady on the sixth or seventh day*” (A supressão total durou sete dias, e ainda assim o paciente se recuperou. Foi fatal, logo no quarto dia. Mas em geral esses pacientes, que não podiam ser curado, faleciam no sexto ou sétimo dia).¹

Já em 1909, a IRA, chamada de doença de Bright, foi descrita no livro “*William Osler’s Textbook for Medicine*” como consequência de agentes tóxicos, trauma, queimadura, gravidez entre outros. William Bowman foi importante por descrever a cápsula glomerular, usar o microscópio para examinar a doença renal e ainda o primeiro a documentar as alterações microscópicas da doença de Bright.¹ Durante a 1ª Guerra Mundial a perda da função renal causada por trauma foi chamada de “*war nephritis*” por Davies F e colaboradores, termo que fora esquecido após o final da guerra.

O intervalo entre as 2 guerras foi importante para aumentar a ênfase em estudos experimentais e avanços no entendimento da hemodinâmica do choque, homeostase, função renal, lesão celular epitelial e regeneração celular. Já durante a 2ª Grande Guerra, após o bombardeio de Londres, Bywaters and Beall reportaram 4

casos de redução da função renal causados por lesão de esmagamento, criando-se então a denominação "crush syndrome".² Esse artigo, considerado por muitos autores como um ponto de referência, mostrou a importância e chamou atenção para o diagnóstico de insuficiência renal aguda. Sendo assim, esse artigo proporcionou o desenvolvimento de diversos estudos que pautaram o conceito de insuficiência renal aguda da última década.

O primeiro a introduzir o termo insuficiência renal aguda foi Homer W. Smith, em 1951, no seu livro "*The Kidney-Structure and Function in Health and Disease*" e, apesar de muitas publicações sobre o assunto, até os dias atuais, não se tem uma definição clínica ou marcadores bioquímicos específicos para sua caracterização. Em revisão da literatura, no ano de 2002, foram encontrados mais de 35 definições diferentes para o termo insuficiência renal aguda.³

1.1.2 Conceito de insuficiência renal aguda

Apesar de não existir definição exata, podemos considerar a insuficiência renal aguda como uma síndrome clínica em que ocorre redução súbita da taxa de filtração glomerular. Essa redução gera uma perda da capacidade de manutenção da homeostase, podendo ser acompanhada de retenção de produtos nitrogenados, distúrbios hidroeletrolíticos e diminuição da diurese.^{4, 5, 6} A IRA pode ainda acarretar alterações hormonais, como a deficiência de eritropoetina e de vitamina D. Sendo assim, podemos entender a IRA como uma síndrome complexa e de múltiplas etiologias.^{7, 8}

A IRA vem sendo classificada, convencionalmente, em três categorias: pré-renal, renal intrínseca e pós-renal:^{4, 9}

Pré-renal: também denominada azotemia pré-renal, ocorre devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal por inadequado débito cardíaco ou volume intravascular, resultando em baixa taxa de filtração glomerular.

São causas de IRA pré-renal: desidratação, sepse, hemorragia, hipoalbuminemia grave e insuficiência cardíaca.

Caso a hipoperfusão seja mantida pode ocorrer doença renal intrínseca do

parênquima renal.

Renal intrínseca: Incluiu uma variedade de disfunções com insultos ao parênquima renal como distúrbios isquêmicos, vasculares, tubulares e glomerulares persistentes.

São causas de IRA renal intrínseca: Síndrome hemolítico-urêmica (SHU), necrose tubular aguda, trombose de veia renal, nefrite intersticial aguda, síndrome de lise tumoral, glomerulonefrite pós-infecciosa, nefrite lúpica, púrpura de Henoch-Schonlein e glomerulonefrite membranoproliferativa.

Pós-renal: ocorre devido a algum grau de obstrução do trato urinário.

São causas de IRA pós-renal: válvula de uretra posterior, obstrução bilateral da junção ureteropélvica, urolitíase e bexiga neurogênica.^{4, 9}

1.1.3 Fatores de risco para desenvolvimento de ira e fatores agravantes

A IRA é uma das mais importantes complicações em pacientes hospitalizados sendo eles adultos ou pediátricos. Sua incidência aumenta conforme a gravidade e condições clínicas do paciente, sendo maior em unidades de terapia intensiva (UTI – 20-40%).¹⁰

Na faixa etária pediátrica, conforme citado anteriormente, muitos insultos podem levar a quadros de IRA, como: sepse, uso de drogas nefrotóxicas e isquemia renal em pacientes criticamente enfermos.^{4, 9} Dentro de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) os pacientes são frequentemente expostos a condições que podem resultar em algum grau de comprometimento renal aumentando as taxas de morbidade e mortalidade.^{5, 10-12}

Apresentamos na lista abaixo os principais fatores que são considerados potenciais causadores de IRA em UTI:¹³⁻¹⁴

- 1) Hipovolemia causando hipoperfusão e conseqüentemente hipóxia renal
 - 2) Processos inflamatórios e trombóticos devido à sepse
 - 3) Inflamação sistêmica que pode ocorrer em trauma e grandes cirurgias
 - 4) Uso de drogas vasodilatadoras, vasopressoras e drogas sedativas
-

5) Uso de drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeos e anfotericina B

Observa-se, pela lista a cima, a presença de fatores inespecíficos e de grande prevalência em ambiente de emergência e terapia intensiva. O choque decorrente da sepse é uma das principais causas de IRA (prevalência de 9 a 40%) e apesar dos avanços tecnológicos dos últimos anos, quando presente está associada a uma mortalidade de até 70%.¹⁵⁻¹⁶ Certamente diversos fatores contribuem para manutenção dessas estatísticas, destacando-se: a falta de identificação de fatores de risco precisos e específicos, a falta de identificação de fatores associados à mortalidade e a dificuldade de diagnóstico precoce.¹⁷⁻¹⁸

Como podemos observar existe uma grande associação entre paciente criticamente enfermo e IRA e ainda uma íntima relação entre IRA e mortalidade. Com isso, é crucial quantificar a gravidade dos pacientes internados em UTI para que possamos agir no intuito de reduzir a IRA e consequentemente a mortalidade.

1.1.4 Métodos diagnósticos para IRA

Para se diagnosticar um quadro clínico tão importante como a IRA, tem-se utilizado diversos métodos com o objetivo de uma detecção precoce. Esses métodos, contudo, apresentam baixa sensibilidade e especificidade. Rotineiramente em UTIP utilizamos testes iniciais como: avaliação de débito urinário e dosagens séricas de creatinina e uréia.¹⁹

Atualmente, marcadores de IRA com boa sensibilidade e especificidade estão sendo pesquisados contudo seu uso rotineiro é dificultado devido a pouca disponibilidade e alto custo.¹⁹⁻²⁰ São eles:

- 1) gelatinase neutrofílica associada a lipocalina (NGAL),
- 2) cistatina C sérica
- 3) interleucina 18
- 4) molécula 1 de lesão renal (KIM-1).²⁰

Esses biomarcadores podem se elevar em diversas fases da IRA e,

provavelmente, deverão determinar no futuro o tempo ocorrência e a duração da doença.²¹

Desta maneira, até que a realização de maiores pesquisas, necessitava-se uma definição padrão que pudesse ser aplicada em diferentes populações e estudos. Essa definição uniforme permitiria a determinação de estratégias de prevenção e tratamento da insuficiência renal aguda.

1.1.5 RIFLE e pRIFLE

Além da falta de uma definição padrão e uniforme para o conceito de insuficiência renal aguda, percebeu-se a importância de um diagnóstico precoce que pudesse caracterizar a lesão renal em diferentes estágios antes da consolidação da insuficiência.

Em 2002, durante a Segunda Conferência de Consenso Internacional da Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda (AQDI), foram propostos e definidos critérios diagnósticos para lesão renal aguda (LRA) em adultos, denominados RIFLE, que seriam publicados em 2004.²²

Diferente das definições prévias onde considerava-se apenas o estágio mais severo da doença, classificado como IRA, esses critérios dividem a LRA em 3 classes de gravidade e 2 classes de desfecho. O acrônimo RIFLE destaca o aumento progressivo da lesão renal, *risk* (R), *injury* (I) e *failure* (F) e duas classes de desfecho, *loss* (L) e *end-stage* (E). As 3 classes de gravidade são definidas baseado em alterações da creatinina sérica ou débito urinário. Os 2 desfechos são definidos pela duração da perda da função renal.

Tabela I-1 - Critérios de RIFLE para a população adulta²²

	Critério baseado na Cr	Critério baseado no DU
Risk	Aumento Cr 1,5x ou Redução TFG > 25%	DU < 0,5 ml/kg/h em 6h
Injury	Aumento Cr 2x ou Redução TFG > 50%	DU < 0,5 ml/kg/h em 12h
Failure	Aumento Cr 3x ou Redução TFG > 75% ou Creatinina \geq 4mg/dl	DU < 0,3 ml/kg/h em 24h ou anúria por 12h
Loss	Perda da função renal > 4 semanas	
End-stage	Doença Renal em estágio terminal	

Legenda: Cr: Creatinina; TGF: taxa de filtração glomerular; DU: débito urinário; RIFLE: risk, injury, failure, loss, end-stage

Recentemente alguns autores desenvolveram uma versão modificada do RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE) que é baseada na redução do *clearance* de creatinina estimado (eClCr) calculado a partir da fórmula de Schwartz ou na diminuição do débito urinário baseado no peso corporal por hora.²³⁻²⁴

Os critérios de pRIFLE também definem inicialmente três classes de gravidade (R – Risco para lesão renal, I – Lesão renal, F – Falência da função renal), estratificando assim os pacientes. Em seguida são definidas 2 classes de evolução, consequências da lesão renal instituída (L- perda da função renal, E – Doença renal terminal).²³

Em crianças esses critérios foram analisados e modificados por Akcan-Arikan e colaboradores em publicado em 2007.²³

Abaixo apresentamos uma tabela com os critérios modificados de RIFLE para pacientes pediátricos.²³

Tabela I-2 - Critérios modificados de RIFLE para a população pediátrica

	CICr Estimado	Critério Débito Urinário
Risk Disfunção Renal	eCICr menor que 25%	< 0,5ml/kg/hora x 8h
Injury Lesão Renal	eCICr menor que 50%	< 0,5ml/kg/hora x 16h
Failure Insuficiência Renal	eCICr menor que 75%	< 0,3 ml/kg/hora x 24h ou anúria x 12h
Loss Perda função renal	Falência > 4 semanas	
End Doença renal terminal	Falência > 3 meses	

Legenda: CICr: clearance de creatinina; eCICr: clearance de creatinina estimado, RIFLE: risk, injury, failure, loss, end-stage²³

O eCICr de base foi calculado utilizando a fórmula de Schwartz (24) a partir de uma creatinina medida até 3 meses antes da internação em UTIP e, caso não houvesse, considerava-se como eCICr de base o valor de 100ml/min/1,73m²

Segundo a fórmula de Schwartz o clearance de creatinina é o resultado da multiplicação de uma constante k, de acordo com a faixa etária, pela estatura do paciente em centímetros, com divisão do resultado pela creatinina plasmática em mg/dL. Ou seja:

$$\text{Clearance de creatinina estimado (ml/min)} = k \times \text{altura (cm)} / \text{cr plasmática}$$

Valores de k:

Recém-nascido prematuro -----	k=0,33
Recém-nascido atermo e crianças < 2 anos -----	k=0,45
Crianças > 2 anos e adolescentes femininos -----	k=0,55
Adolescentes masculinos -----	k=0,7

O RIFLE, e após o pRIFLE, introduziram o termo lesão renal aguda, que engloba desde mínimas lesões renais até a insuficiência renal. Ao invés de focar exclusivamente em pacientes com insuficiência renal (por exemplo, pacientes que

necessitam de diálise), essa classificação nos ensinou a importância de abordar esses pacientes de maneira mais precoce. Após a introdução dessas classificações, ficou clara a associação entre lesão renal aguda e piora do desfecho.²⁵

O RIFLE foi criado então para melhorar a consistência do diagnóstico de lesão renal aguda e está sendo bastante usado em estudos atualmente que associam esse índice com medidas de mortalidade e morbidade.²⁶

1.1.6 A LRA e o Brasil

A lesão renal aguda é uma condição clínica comumente encontrada por médicos gerais, como pediatras e clínicos, além de especialistas, como intensivistas e nefrologistas. Apesar disso, poucos estudos pediátricos de fato avaliam a LRA, no nosso meio. Fatores como status sócio-econômico, escolaridade e acesso a saúde podem afetar a etiologia e prognóstico da LRA em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento como o Brasil. Em estudo realizado na Nigéria, por exemplo, a gastroenterite foi uma das principais causas de LRA. Em amostras coletadas em países desenvolvidos encontramos a cirurgia cardíaca, tumores e sepse como principais fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda.²⁷

Dada a alta prevalência, grande quantidade de fatores de risco, associação com mortalidade e morbidade, além de poucos estudos em nosso meio, faz-se importante avaliar a LRA na população pediátrica criticamente enferma com o intuito de estabelecer um diagnóstico e tratamento precoce.

1.1.7 Alguns estudos sobre os critérios de RIFLE em pediatria

Conforme citado anteriormente o primeiro artigo sobre o uso dos critérios de RIFLE na população pediátrica foi publicado em 2007 por A Akcan-Arikan e colaboradores.²³ Nesse estudo foram avaliadas 150 crianças criticamente doentes e encontrada uma incidência de 82% de lesão renal aguda durante a internação. Desses 123 pacientes com LRA, 48,8% foi classificado como pRIFLE R (n=60), 26% classificado como pRIFLE I (n=32), e 25,2% classificado como pRIFLE F (n=31). Nessa amostra de pacientes a gravidade da LRA foi associada com um pior PRISM II, maior tempo de internação e maior mortalidade.

Em 2008, Plotz e colaboradores publicaram amostra de 103 pacientes com mediana de idade de 4,5 anos onde 58% desenvolveu LRA pelos critérios de pRIFLE (n=60) (28). Nessa população, pacientes com diagnóstico de LRA apresentaram aumento de mortalidade em até cinco vezes quando comparados a pacientes sem LRA (25% vs. 5%, $p<0,05$).

Em 2009, Tina Palmieri e colaboradores estudaram o uso dos critérios de pRIFLE em crianças com queimaduras graves. Nesse estudo a incidência de LRA foi de 45,5% (n=56) e foi encontrada associação entre a gravidade da LRA e o escore de PRISM na admissão.²⁹ Pacientes com LRA severa (pRIFLE I ou F), apresentaram mais episódios de sepse e choque séptico quando comparados aos pacientes com risco de LRA (pRIFLE R). Em relação ao desfecho estudado, pacientes com LRA pelos critérios de pRIFLE apresentaram uma tendência a maior mortalidade quando comparados a pacientes sem LRA. Por outro lado, a mortalidade foi muito mais significativa em pacientes classificados com pRIFLE F em comparação a pacientes classificados como pRIFLE I e R.

Em 2010 Ali Duzova e colaboradores publicaram estudo avaliando a etiologia e desfecho de crianças com lesão renal aguda baseados nos critérios de pRIFLE (30). Excluindo-se os recém-nascidos, as principais causas de LRA foram: hipóxia/lesão isquêmica (20,4%), sepse (15,5%), hipovolemia (14,5%). Na população estudada a mortalidade não variou significativamente com a gravidade da LRA (24,4%, 30,2%, 24,1% entre as classes pRIFLE R, I e F respectivamente).

Ainda em 2010, Bresolin e colaboradores estudaram 126 pacientes internados em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para analisar a prevalência e associação de LRA definida pelos critérios de pRIFLE com mortalidade e tempo de internação hospitalar e na UTIP. Dessa amostra, 46% desenvolveu LRA (n=58). O tempo de internação hospitalar e tempo de internação em UTIP foi significativamente maior em pacientes com LRA em comparação aos pacientes sem LRA (mediana de 5 dias vs 1 dia, $p<0,001$). A maior gravidade da LRA foi associada com maior escore de PIM 2 (medianas de 1,5; 2,05; 9,05 e 15,06 entre os grupos sem LRA, pRIFLE R, I e F respectivamente). Nessa população, pacientes com LRA nessa apresentaram mortalidade até 12 vezes maior em comparação a pacientes sem LRA (36 vs. 3%, $p<0,001$).

Recentemente em março de 2012, Kavaz A. e colaboradores publicaram artigo analisando a prevalência e associação de LRA pelos critérios de pRIFLE e

AKIN (*Acute Kidney Injury Network*).³¹ Foram incluídos no estudo 189 pacientes e encontrada uma incidência de 33,3% de LRA pelos critérios de AKIN (n=63) e 35,9% pelos critérios de pRIFLE (n=68). Todos os pacientes com LRA pelos critérios de AKIN apresentavam também o diagnóstico pelos critérios de pRIFLE. Cinco pacientes foram diagnosticados com LRA somente pelos critérios de pRIFLE. Nesse estudo o tempo de internação em UTIP, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade foi maior nos pacientes com LRA em comparação aos pacientes sem LRA. Com isso percebeu-se uma maior sensibilidade na classificação de LRA na população pediátrica com o uso dos critérios de pRIFLE quando comparado ao uso dos critérios de AKIN.

Ainda mais recente, estudo publicado por Tóth R e colaboradores em Junho de 2012 avaliou a associação entre o diagnóstico de lesão renal aguda baseado nos critérios de pRIFLE com o desfecho de crianças submetidas a cirurgia cardíaca.³² Em uma análise retrospectiva de 1510 crianças encontrou-se uma incidência de 31,9% de LRA (n=481). Nessa amostra, a LRA foi fator independente para a ocorrência de complicações no pós-operatório, incluindo síndrome do baixo débito cardíaco, necessidade de diálise e infecção.

Tabela I-3 - Comparação de alguns artigos publicados sobre pRIFLE de acordo com o número de pacientes, a incidência e o desfecho

Artigos	Pacientes (n)	Incidência LRA	Desfecho
A Akcan-Arikan (2007)	150	82%	Maior mortalidade
Plotz (2008)	103	58%	Maior mortalidade
Palmieri T (2009)	123	45,5%	Maior mortalidade em RIFLE F
Duzova A (2010)	472	-	Não alterou entre as classes
Bresolin (2010)	126	46%	Maior mortalidade
Kavaz A (2012)	189	35,9%	Maior mortalidade
Thóth R (2012)	1510	31,9%	Maior ocorrência de complicações

Legenda: LRA, lesão renal aguda; RIFLE: R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; L, *loss*; E, *end-stage*;

1.1.8 Perspectivas futuras

Com o advento do escore de pRIFLE, o objetivo de padronizar a definição e classificação da lesão renal aguda em pacientes pediátricos está sendo solucionado. Ainda existem dúvidas e diferenças quanto a melhor maneira de alocar as crianças nas diferentes classes de LRA (são elas Risk, Injury e Failure), e quanto a utilização dos valores do clearance de creatinina basal.

Após a publicação do artigo original, A Akcan-Arikan em associação com Michael Zappitelli e colaboradores publicaram artigo comparando a definição de LRA por alteração na creatinina sérica e por alteração no clearance de creatinina (CICr).³³ Nessa amostra a classificação da LRA por alteração no CICr resultou em maior número de pacientes com LRA e maior número de pacientes classificados com pRIFLE R. A proporção de pacientes classificados com LRA mais severa (pRIFLE I e F) não alterou.

Ainda nesse estudo os autores compararam a utilização de 2 valores na definição de CICr basal (valor de 120 ml/min por 1,73m² vs. 100 ml/min por 1,73m²) e concluíram que a utilização de valor de 120 ml/min por 1,73m² produziu resultados mais sensíveis no diagnóstico de LRA.

Quando avaliamos a alocação dos pacientes pediátricos nas classes “*Risk, Injury e Failure*” baseada na utilização da creatinina e utilização da diurese, percebemos no primeiro estudo de A Akcan-Arikan que o uso da diurese isoladamente subestima o número de pacientes com LRA, a necessidade de diálise e a mortalidade.²³ O uso dos 2 critérios simultâneos não aumentou a sensibilidade.

Observando os dados que indicam que uma redução da função renal aumenta a mortalidade e morbidade dos pacientes pediátricos criticamente doentes, concluímos ser mais útil a utilização de métodos mais sensíveis para o diagnóstico de LRA. Com isso faz-se necessário mais estudos utilizando clearance de creatinina, ao invés da alteração da creatinina sérica e diurese, e valor basal do mesmo de 120 ml/min por 1,73m² para que se possa validar esse método.

É desejável ainda que o uso dos marcadores funcionais como o débito urinário e a creatinina sérica seja substituído no futuro próximo por biomarcadores. Muitos marcadores séricos e urinários potenciais estão sendo identificados e estudados.³⁴ Esses marcadores incluem a gelatinase neutrofílica associada a lipocalina (NGAL),³⁵ a cistatina C sérica,³⁶ a interleucina 18 urinária^{37, 38} entre outros.

No futuro espera-se que marcadores de lesão celular renal sirvam como diagnóstico de LRA oferecendo assim um potencial de diagnóstico prévio a deterioração clínica da função renal.

1.1.9 Conclusão

A mudança da terminologia de insuficiência renal aguda para lesão renal aguda está sendo bem recebida e diversos estudos na população adulta e alguns estudos na população pediátrica já utilizam-se dessa denominação. Pequenas mudanças na função renal já são suficientes para uma piora na mortalidade e morbidade de pacientes pediátricos.

Os critérios de pRIFLE determinam um diagnóstico mais uniforme de LRA e suas graduações representam grupos de pacientes com doenças mais severas e piores desfechos, sendo eles: tempo de internação, tempo de ventilação mecânica, sepse, mortalidade, entre outros.

Com isso, a LRA definida pelos critérios de pRIFLE vem sendo reconhecida como uma síndrome importante do ponto de vista epidemiológico semelhante a outras mais estudadas como síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Diversos estudos têm se desenvolvido com esse assunto sendo necessário apenas alguns ajustes para uma total uniformidade, entendimento e utilização dos dados apresentados.

No futuro, com uma maior clareza sobre os fatores de risco e com adequada terapêutica, certamente os critérios de pRIFLE serão utilizados para recomendação de prevenção e tratamento de lesão renal aguda em crianças criticamente doentes.

1.2 JUSTIFICATIVA

Demonstrada a grande prevalência de LRA nos pacientes criticamente enfermos e sua relação com a mortalidade faz-se necessária uma avaliação rigorosa e qualitativa nos pacientes internados em UTIP em nosso meio. Essa avaliação permitirá relacionar cada categoria de LRA expressa através do cálculo do pRIFLE com o desfecho do paciente para que possamos encontrar medidas de identificação precoce de gravidade e, conseqüentemente, iniciar precocemente o tratamento.

1.2.1 Hipótese

Acreditamos existir uma relação direta entre a presença de lesão renal aguda e a piora do desfecho em pacientes internados em UTIP em nosso meio. Acreditamos ainda existir alguma relação entre a gravidade da LRA e o aumento do tempo de internação e mortalidade nesses pacientes.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Geral

Estudar as características clínicas, laboratoriais e a evolução de pacientes internados em UTIP com e sem lesão renal aguda, classificar a gravidade da LRA e estimar a influência do índice de comprometimento renal (pRIFLE) no desfecho desses pacientes.

1.3.2 Específicos

Avaliar o índice de comprometimento renal (pRIFLE) na admissão e o pior índice durante a internação em UTIP;

Estimar a influência da lesão renal aguda, calculada pelo pRIFLE, observada na admissão à UTIP em alguns desfechos em terapia intensiva pediátrica, tais como: tempo de internação, uso de drogas vasoativas, uso de ventilação mecânica e mortalidade;

Estimar a influência da lesão renal aguda, calculada através do pior pRIFLE observado durante a internação na UTIP, em alguns desfechos em terapia intensiva pediátrica, tais como: tempo de internação, uso de drogas vasoativas, uso de ventilação mecânica e mortalidade;

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol.* 2002 Jul;22(2-3):225-30.
 2. Bywaters EG, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J.* 1941 Mar 22;1(4185):427-32.
 3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002 Dec;8(6):509-14.
 4. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009 Feb;24(2):253-63.
 5. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 52.
 6. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003 Aug;14(8):2178-87.
 7. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Dec;10(6):468-75.
 8. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Mar;21(3):690-6.
 9. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2008 Sep;28(5):436-46.
 10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
 11. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1203-10.
 12. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1397-403.
 13. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S179-86.
 14. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S216-23.
 15. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int.* 2002
-

- Feb;61(2):764-76.
16. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):159-69.
 17. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000 Jul;26(7):915-21.
 18. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1998 May;66:S16-24.
 19. Bresolin N, Silva C, Hallal A, Toporovski J, Fernandes V, Goes J, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2009 Mar;24(3):537-44.
 20. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008 Dec;23(12):2151-7.
 21. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr Nephrol.* 2008 Dec;23(12):2147-9.
 22. 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 Aug;8(4):R204-12.
 23. 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 May;71(10):1028-35.
 24. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):571-90.
 25. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S141-5.
 26. Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int.* 2012 Jan 18.
 27. Anochie IC, Eke FU. Acute renal failure in Nigerian children: Port Harcourt experience. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1610-4.
 28. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008 Sep;34(9):1713-7.
 29. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney
-

- injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2125-9.
30. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010 Aug;25(8):1453-61.
 31. Kavaz A, Ozcakar ZB, Kendirli T, Ozturk BB, Ekim M, Yalcinkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;101(3):e126-9.
 32. Toth R, Breuer T, Cserep Z, Lex D, Fazekas L, Sapi E, et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jun;93(6):1984-90.
 33. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;3(4):948-54.
 34. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med.* 2007 Jul-Aug;22(4):187-93.
 35. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8.
 36. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2004 Nov;62(5):344-50.
 37. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):405-14.
 38. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Oct;16(10):3046-52.
-

CAPÍTULO II

2.1 MÉTODOS

2.1.1 Delineamento

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo baseado em um banco de dados com informações de todos pacientes internados entre agosto de 2009 e julho de 2010 além de revisão de prontuário. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS, que dispensou a solicitação de consentimento informado firmado pelos pais ou responsáveis pelos pacientes.

2.1.2 Local

O hospital São Lucas da PUCRS é um hospital de referência e contra-referência na prestação de serviços de saúde, atendendo a população de Porto Alegre e área metropolitana, além do interior do Rio Grande do Sul. A Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica é composta por 12 leitos, prestando atendimento para pacientes de convênios (4 leitos) e pacientes do sistema único de saúde (8 leitos). A equipe de atendimento é coordenada por professores de pediatria do serviço de Pediatria Intensiva e Emergência (Departamento de Pediatria e Serviço de Pediatria – H. São Lucas –PUCRS), conta ainda com médico plantonista, 2 médicos pediatras residentes do segundo ano de terapia intensiva pediátrica e 2 médicos pediatras residentes do primeiro ano de terapia intensiva pediátrica. Além da supervisão diária realizada pelos preceptores para discussão de casos, a unidade dispõe ainda de equipes de apoio (cirurgia pediátrica, neurologia, gastroenterologia, nefrologia, pneumologia entre outras especialidades).

2.1.3 Seleção dos pacientes

2.1.3.1 População em estudo

Este estudo é baseado em um banco de dados coletados para a pesquisa, já encerrada, intitulada “Perfil nutricional e a relação com o estado de saúde em uma UTI Pediátrica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 06/11/2009 e registrado como CEP 09/04861. Os dados foram coletados entre agosto de 2009 e julho de 2010 envolvendo todos os pacientes admitidos na UTIP nesse período. A partir desse banco de dados serão coletados os dados utilizados no estudo e será realizada uma busca ativa de dados complementares no prontuário dos pacientes.

A população deste estudo é constituída por todas as crianças com idade entre 29 dias e 18 anos, internadas na UTIP desta instituição independente do diagnóstico no período de agosto de 2009 a julho de 2010. As reinternações foram consideradas casos novos.

2.1.3.2 Critérios de elegibilidade

2.1.3.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes de 29 dias a 18 anos, internados na UTIP durante o período do estudo e que apresentaram os critérios descritos por Pollack et al em 1988: (a) permanência na UTIP por mais de oito horas; (b) em caso de óbito, um período de internação igual ou superior a quatro horas.¹

2.1.3.2.2 Critérios de exclusão

Foram critérios de exclusão: (a) aqueles em que algum dado antropométrico não fosse obtido; (b) pacientes com diagnóstico de insuficiência renal prévia em uso de diálise peritoneal ou hemodiálise e (c) pacientes que internaram na UTIP apenas para monitorização (por exemplo: pós-operatório imediato de cateterismo ou broncoscopia).

2.1.4 Variáveis em estudo

Os pacientes incluídos no presente estudo foram avaliados conforme a base de dados já existente, segundo as seguintes variáveis:

2.1.4.1 Variáveis antropométricas: obtidas conforme banco de dados

Idade: aferida em meses a partir da data de nascimento do paciente.

Sexo: masculino ou feminino.

Peso: aferido com balança antropométrica, com o paciente despido (em quilogramas).

Altura: medida em centímetros.

PIM2: A severidade da doença na admissão do paciente à UTIP foi estimada pelo *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2). Na nossa UTIP o cálculo do PIM2 é realizado rotineiramente pelo residente assistente do paciente, na internação, utilizando as fórmulas do seu artigo original revisado.²

2.1.4.2 Dados laboratoriais:

As informações laboratoriais de cada pacientes foram incluídas nesse banco de dados após busca ativa em prontuário sendo elas:

Creatinina: avaliação no prontuário do paciente da creatinina coletada rotineiramente na admissão do paciente na UTIP além de avaliação no prontuário do paciente da pior creatinina durante a internação medida em mg/dl.

Albumina, lactato e glicemia: exames também coletados rotineiramente na admissão do paciente à UTIP.

O eCICr foi calculado usando a fórmula de Schwartz.³ Segundo a fórmula de Schwartz o clearance de creatinina é o resultado da multiplicação de uma constante k, de acordo com a faixa etária, pela estatura do paciente em centímetros, com divisão do resultado pela creatinina plasmática do paciente em mg/dL.

Os valores de k utilizados, segundo a fórmula de Schwartz foram:

Recém-nascido prematuro ----- k=0,33

Recém-nascido atermo e crianças < 2 anos ----- k=0,45

Crianças > 2 anos e adolescentes femininos ----- k=0,55

Adolescentes masculinos ----- k=0,7

Para o clearance de creatinina (ClCr) de base foi considerado o valor de 120ml/min/1,73m² independente de o paciente possuir dosagem de creatinina prévia.^{3, 4}

Pacientes foram classificados de acordo com o pRIFLE de admissão e o pRIFLE máximo durante a internação na UTIP. O pRIFLE de admissão foi determinado com base no eClCr no momento da admissão e o pRIFLE máximo determinado pelo pior eClCr durante a internação, de acordo com a tabela II-1 a seguir.⁵

Tabela II-1 – Classificação de pRIFLE

pRIFLE	Clearance de Creatinina Estimado (eCICr)
Risk (disfunção renal)	eCICr menor que 25%
Injury (lesão renal)	eCICr menor que 50%
Failure (insuficiência renal)	eCICr menor que 75%

Legenda: LRA, lesão renal aguda; RIFLE: R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; L, *loss*; E, *end-stage*; eCICr: Clearance de Creatinina Estimado

2.1.4.3 Variáveis de desfecho:

Obtidas no banco de dados e confirmados através da revisão do prontuário

Tempo de internação em UTIP: serão registradas as datas de internação e de alta, obtendo-se o tempo de permanência na unidade em dias

Ventilação mecânica: necessidade ou não do uso de ventilação mecânica, bem como o tempo de uso em dias.

Droga vasoativa (dobutamina, dopamina, noradrenalina, vasopressina, adrenalina e milrinone): necessidade ou não do uso de drogas vasoativas, bem como seu tempo de uso em dias.

Mortalidade estimada (ME): calculada pela soma dos valores do PIM2.

Mortalidade Observada (MO): retirada do banco de dados.

SMR (Standart Mortality Ratio): Utilizado para comparar a semelhança geral na mortalidade observada e esperada. Obtém-se o resultado dividindo a MO pela ME (SMR=MO/ME).

2.1.5 Análise Estatística

Os dados coletados para esse estudo foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) e analisados através do programa SPSS versão 13.0 (IBM SPSS, Chicago, USA).

As variáveis categóricas foram comparadas através do teste Qui-quadrado ou exato de Fischer. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio-padrão e comparadas através do teste t de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25%-75%) e comparadas através do teste de Mann-Whitney. Modelos lineares generalizados (modelo de Tweedie com função de ligação identidade) foram usados para analisar a relação entre o desfecho primário (tempo de internação em UTIP) e as variáveis preditoras (gênero, estatura, PIM2 e pRIFLE). A estatística de Z, conforme descrito por Flora, foi utilizada para comparar a semelhança geral na mortalidade observada e esperada através do Índice Padronizado de Mortalidade (Standart Mortality Ratio - SMR). Para a análise estatística, a probabilidade de corte para a rejeição da hipótese nula foi definida como menos de 5% ($p < 0,05$).

2.2 REFERÊNCIAS

1. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988 Nov;16(11):1110-6.
 2. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003 Feb;29(2):278-85.
 3. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571-90.
 4. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):948-54.
 5. 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 May;71(10):1028-35.
 6. Flora JD, Jr. A method for comparing survival of burn patients to a standard survival curve. *J Trauma*. 1978 Oct;18(10):701-5.
-

CAPÍTULO III

3.1 ARTIGO ORIGINAL

**A influência da lesão renal aguda definida pelo escore pRIFLE na evolução de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
(The influence of the Acute Kidney Injury (AKI) according to the pRIFLE criteria on the evolution of pediatric intensive care unit patients)**

Felipe C. Cabral¹, Jefferson P. Piva², Pedro C. R. Garcia³.

1- Mestrando: Aluno do Curso de Pós Graduação em Pediatria e saúde da criança – Faculdade de Medicina da PUCRS. Médico Pediatra e Médico Intensivista Pediátrico da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

2- Prof Titular do Depto de Pediatria da UFRGS. Chefe do Serviço de Emergência e Medicina Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS). Consultor da UTI Pediátrica do H. São Lucas da PUCRS.

3- Prof Adjunto do Depto de Pediatria e do Curso de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança – Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe associado do Serviço de Pediatria Intensiva e emergência – H. São Lucas da PUCRS.

Autor correspondente: Felipe Cezar Cabral

Endereço: Avenida Ipiranga, número 6690, 5º Andar, UTI Pediátrica, Hospital São Lucas da PUCRS. Porto Alegre / RS/ Brasil

E-mail: felipeccabral@me.com Telefone: (51) 9911-9691

Porto Alegre, Março/2012

RESUMO

Objetivo: Estudar as características clínicas e laboratoriais de pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no sul do Brasil, definidos pelo escore de pRIFLE como: com e sem lesão renal aguda; assim como estimar a influência do comprometimento renal na evolução dessa população.

Material e método: Estudo de coorte retrospectivo baseado em um banco de dados envolvendo todos os pacientes admitidos durante 1 ano em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) terciária de 12 leitos no sul do Brasil. Os pacientes foram classificados de acordo com o pRIFLE de admissão e o pRIFLE máximo durante a internação na UTIP. Os desfechos avaliados foram: tempo de internação em UTIP, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de drogas vasoativas e mortalidade observada (MO). Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) foi usado para graduar a severidade da doença na admissão do paciente à UTIP.

Resultados: Dos 375 pacientes alocados no estudo, 169 (45%) apresentaram comprometimento renal na admissão, enquanto que 206 pacientes (55%) desenvolveram LRA em algum momento da internação em UTIP. A mediana do PIM2 de pacientes sem LRA foi de 9% versus 16% ($p=0,006$) nos pacientes com LRA. Em pacientes classificados como pRIFLE F, a mortalidade observada foi o dobro da mortalidade esperada pelo PIM2 (7 versus 3,2). Pacientes classificados como LRA severa (pRIFLE I ou F) apresentaram maior mortalidade (14,1%; $p=0,001$) e maior tempo de internação (mediana de 7 dias; $p=0,001$) em relação aos demais pacientes.

Conclusão: A LRA é um achado frequente em internações em UTIP e quanto mais grave a LRA, segundo os critérios de pRIFLE, maior a morbidade e mortalidade. Em pacientes com LRA severa o PIM2 tende a subestimar a mortalidade.

Palavras chaves: Insuficiência Renal Aguda, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, pRIFLE, PIM2, mortalidade

SUMMARY

Objective: Evaluate the predictive value of the pRIFLE criteria on disease course severity in patients with or without AKI from a PICU in Southern Brazil.

Material and methods: Retrospective cohort study based on a database containing all the patients admitted in a period of 1 year to a 12-bed tertiary PICU in Southern Brazil. The patients were classified according to the pRIFLE admission score and the pRIFLE maximum score during the hospitalization period in the PICU. The evaluated outcomes were: length of stay in the PICU, duration of mechanical ventilation, duration of use of vasoactive drugs and mortality. The Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was used to assess disease severity at the time of admission in the PICU.

Results: From a total of 375 patients, 169 (45%) presented AKI at the time of admission and 206 patients (55%) developed AKI at some point during the hospitalization in the ICU. The median PIM2 among the non-AKI patients was 9% vs. 16% ($p=0.006$) among the AKI patients. The mortality of patients classified as pRIFLE F was twice than the expected by PIM2 (7 versus 3.2). Patients classified as severe AKI (pRIFLE I or F) presented higher mortality (14.1%; $p=0.001$) and longer length of stay in the PICU (median of 7 days; $p=0.001$) compared to the rest of the patients.

Conclusion: AKI is very frequent among patients admitted to ICUs and the severer the AKI, according to the criteria of disease severity assessed by pRIFLE, higher are the has shown to be a good predictor of morbidity and the mortality in this population. The PIM2 tends to underestimate the mortality in patients with severe AKI.

Key words: Acute Kidney Injury, Pediatric Intensive Care Units, mortality, pRIFLE, PIM2, mortality

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada por uma redução súbita do ritmo de filtração glomerular, com perda da capacidade de manutenção da homeostase, podendo ser acompanhada de retenção de produtos nitrogenados, distúrbios hidroeletrólíticos, diminuição da diurese, além de alterações hormonais (1-3). A IRA é, portanto, uma síndrome complexa, sem consenso em sua definição e com múltiplas etiologias (4) (5).

A Segunda Conferência de Consenso Internacional da Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda, propôs e definiu os critérios diagnósticos para lesão renal aguda (LRA) em adultos, denominados RIFLE, publicados em 2004 (6). Em crianças, os critérios foram analisados e modificados por Akcan-Arkan e colaboradores desenvolvendo assim o que ficou conhecido como pRIFLE, reportando uma incidência de 82% de LRA e mortalidade de 21% em pacientes com LRA severa (pRIFLE I + F) (7).

Existem poucos estudos no Brasil em relação a LRA e esses estudos diferem bastante quanto a incidência e prognóstico desses paciente. Em razão da grande prevalência mundial nos pacientes criticamente enfermos e sua relação com a mortalidade necessitamos de um maior número de estudos em nosso meio, especialmente, na faixa etária pediátrica (8). Seria interessante ainda relacionar cada categoria de LRA expressa através do cálculo do pRIFLE com o desfecho do paciente para que possamos encontrar medidas de identificação precoce de gravidade.

O objetivo do presente estudo foi estudar as características clínicas, laboratoriais e a evolução de pacientes internados em UTIP com e sem lesão renal aguda segundo os critérios de pRIFLE, classificar a gravidade da LRA e estimar a influência do índice de comprometimento renal (pRIFLE) no desfecho desses pacientes.

MÉTODOS

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo baseado em um banco de dados com informações de todos pacientes internados entre agosto de 2009 e julho de 2010 em uma unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) terciária no sul do

Brasil (Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS). Foram incluídos na pesquisa os pacientes de 29 dias a 18 anos, internados na UTIP durante o período do estudo e que apresentaram os critérios descritos por Pollack e colaboradores em 1988: (a) permanência na UTIP por mais de oito horas; (b) em caso de óbito, um período de internação igual ou superior a quatro horas (9). Foram critérios de exclusão: (a) aqueles em que algum dado antropométrico não fosse obtido; (b) pacientes com insuficiência renal crônica em uso de diálise; (c) pacientes internados em UTIP apenas para monitorização (por exemplo: pós-operatório de cateterismo ou broncoscopia). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

As informações clínicas e demográficas de cada paciente foram revisadas a partir dos prontuários dos pacientes, incluindo: sexo, idade, peso, estatura, tempo de internação em UTIP, tempo de ventilação mecânica e tempo de uso de drogas vasoativas (dobutamina, dopamina, noradrenalina, vasopressina, adrenalina e milrinone). A gravidade da doença na admissão do paciente à UTIP foi estimada pelo *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) (10), usado rotineiramente em nosso serviço. As informações laboratoriais de cada paciente foram incluídas nesse banco de dados após busca ativa em prontuário sendo elas: albumina, lactato, glicemia e creatinina. O eCICr foi calculado usando a fórmula de Schwartz (11). Pacientes foram classificados de acordo com o escore de lesão renal aguda pRIFLE na admissão e o pRIFLE máximo durante a internação na UTIP. Para o clearance de creatinina (eCICr) de base foi considerado o valor de 120ml/min/1,73m² independente de o paciente possuir dosagem de creatinina prévia (11) (12). Os pacientes foram classificados como sem LRA se eCICr até 25% do valor normal. Se eCICr entre 25% e 50% do valor normal pacientes classificados como pRIFLE R, se eCICr entre 50-75% pacientes classificados como pRIFLE I e se eCICr menor que 75% pacientes classificados como pRIFLE F. A mortalidade estimada (ME) foi calculada pela soma dos valores do PIM2 e a mortalidade observada (MO) foi retirada do banco de dados. A estatística de Z (como descrito por Flora), foi usada para comparar a semelhança na mortalidade observada e esperada através do Índice Padronizado de Mortalidade (Standard Mortality Ratio - SMR). (13)

Análise estatística

Os dados coletados para esse estudo foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) e analisados através do programa SPSS versão 13.0 (IBM SPSS, Chicago, USA).

As variáveis categóricas foram comparadas através do teste Qui-quadrado ou exato de Fischer. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio-padrão e comparadas através do teste t de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25%-75%) e comparadas através do teste de Mann-Whitney. Modelos lineares generalizados (modelo de Tweedie com função de ligação identidade) foram usados para analisar a relação entre o desfecho primário (tempo de internação em UTIP) e as variáveis preditoras (gênero, estatura, PIM2 e pRIFLE). A estatística de Z, conforme descrito por Flora, foi utilizada para comparar a semelhança geral na mortalidade observada e esperada através do Índice Padronizado de Mortalidade (Standart Mortality Ratio - SMR). Para a análise estatística, a probabilidade de corte para a rejeição da hipótese nula foi definida como menos de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Foram admitidas 443 crianças na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS) no período de 01 de Agosto de 2009 até 31 de Julho de 2010. Destes pacientes 14 não preenchiam os critérios de admissão e 54 foram excluídos, totalizando 68 que não fizeram parte da pesquisa. A amostra foi constituída então de 375 pacientes que foram incluídos no estudo. Na Tabela III-1 estão descritas as principais características dessa amostra. Das crianças incluídas, 60% foi do sexo masculino, a mediana de idade foi de 24,2 meses. A mediana do tempo de internação foi de 4,8 dias com intervalo interquartil de 2,6 a 8,0 dias. A mortalidade estimada pelo *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) foi de 5,4%, enquanto que a mortalidade observada de 5% (20 pacientes) (SMR=0,98).

Incidência de Lesão Renal Aguda (LRA)

Na admissão, 169 pacientes (45%) apresentavam LRA pelos critérios de pRIFLE, destes, 65% pacientes foram classificados como pRIFLE-R (n=110), 32% foram classificados como pRIFLE-I (n=54) e 3% foram classificados como pRIFLE-F (n=5). Observamos que na admissão à UTIP (tabela III-2), os pacientes sem LRA (n=206) tinham maior idade, peso e altura ($p<0,001$), além de menores níveis de lactato ($p<0,006$) que os pacientes com LRA (n=169). Observa-se ainda que pacientes com LRA na internação apresentaram maior tempo de internação ($p<0,001$) em relação aos pacientes sem LRA, no entanto os grupos não se diferenciam em relação às variáveis mortalidade e PIM2.

Tabela III-1 - Características dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica no período de um ano

	n=375
Sexo masculino	227 (60%)
Idade (meses) [¶]	48,1 \pm 52,3
Mediana (amplitude) ⁺	24,2 (6,8 - 81,8)
Peso (kg) [¶]	15,9 \pm 12,5
Mediana (amplitude) ⁺	11 (6,6 - 21)
Estatura (cm) [¶]	92,8 \pm 32,2
Mediana (amplitude) ⁺	84 (65 - 118)
Tempo de internação UTIP (dias) [¶]	6,8 \pm 7,4
Mediana (amplitude) ⁺	4,8 (2,6 - 8)
Tempo de VMI (dias) [¶]	3,2 \pm 6,3
Mediana (amplitude) ⁺	0 (0 - 4)
Tempo uso de drogas vasoativas (dias) [¶]	2,1 \pm 5
Mediana (amplitude) ⁺	0 (0 - 3)
Número pacientes com LRA na chegada	169 (45%)
Número pacientes R na chegada	110 (65%)
Número pacientes I na chegada	54 (32%)
Número pacientes F na chegada	5 (3%)
PIM2 % [¶]	5,4 \pm 13,1
Mediana (amplitude) ⁺	1,2 (0,4 - 4,3)
Mortalidade Esperada	20,3
Mortalidade Observada	20 (5%)
SMR (Z flora)	0,98 (0,09)

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; MO, mortalidade observada; ME, mortalidade esperada; SMR, *Standardized Mortality Ratio*; [¶] Valores expressos em médias com desvio padrão; ⁺ Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75%.

Tabela III-2 - Comparação das características dos pacientes com e sem lesão renal aguda na admissão

	Sem LRA n=206 (55%)	Com LRA n=169 (45%)	"p"
Sexo masculino ⁺	120 (58%)	107 (63%)	0,34
Idade (meses) [§]	63,0 (22,1-121,3)	6,8 (3,1-21,2)	<0,001
Peso (kg) [§]	18,0 (11,2-30)	6,7 (5-10)	<0,001
Estatura (cm) [§]	108,5 (84-132)	66,0 (58-79,3)	<0,001
Tempo de internação UTIP (dias) [§]	3,9 (2-7)	5,2 (3,5-10)	<0,001
Tempo de VMI (dias) [§]	0 (0-4)	0 (0-5)	0,20
Tempo uso drogas vasoativas (dias) [§]	0 (0-2,3)	0 (0-3)	0,64
Albumina na admissão [§]	3,3 (2,7-3,8)	3,2 (2,8-3,7)	0,68
Lactato na admissão [§]	1,3 (0,9-2,1)	1,6 (1-2,7)	0,006
Glicemia na admissão [§]	105 (92-138)	112 (86-158)	0,82
PIM2 (%) [§]	1,0 (0,4-3,2)	1,5 (0,5-5,2)	0,86
Mortalidade observada ⁺	9 (4,4%)	11 (6,5%)	0,36

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75% [§] Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis; ⁺ Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

Tabela III-3 - Comparação das características da população e desfecho em pacientes sem LRA e risco de LRA com pacientes I + F na admissão à UTIP

	Sem LRA+ pRIFLE R 316 (84%)	pRIFLE I + F 59 (16%)	"p"
Sexo masculino ⁺	190 (60%)	37 (63%)	0,77
Idade (meses) [§]	33,1 (10,9-89,7)	2,7 (1,7-7,5)	<0,001
Peso (kg) [§]	13,0 (9-22,2)	5,0 (3,6-6,1)	<0,001
Estatura (cm) [§]	92 (74-123)	57 (53-64)	<0,001
Tempo de internação (dias) [§]	4,6 (2,4-7,5)	5,9 (3,8-12,1)	<0,01
Tempo de VMI (dias) [§]	0 (0-4)	2 (0-7)	<0,005
Tempo uso drogas vasoativas (dias) [§]	0 (0-2)	0 (0-5)	0,005
Albumina na admissão [§]	3,3 (2,8-3,7)	3,1 (2,7-3,5)	0,11
Lactato na admissão [§]	1,3 (0,9-2,2)	1,8 (1,1-3)	<0,005
Glicemia na admissão [§]	108 (92-140)	101 (78-159)	0,3
PIM2 (%) [§]	1,1 (0,4-3,2)	2,4 (1,0-8,1)	<0,001
Mortalidade observada ⁺	14 (4,4%)	6 (10,2%)	0,1

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75% [§] Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; ⁺ Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

Influência da lesão renal aguda, em qualquer momento da internação, na evolução de pacientes internados em UTIP

Para avaliar a influência do comprometimento renal, em qualquer momento da internação, na evolução dos pacientes, comparamos aqueles que não apresentaram LRA (n=169; 54% do sexo masculino), com aqueles que apresentaram LRA (n=206; 63% do sexo masculino) segundo os critérios de

pRIFLE. Os pacientes com comprometimento renal aguda em qualquer momento da internação (tabela III-4) apresentavam diferenças significativas na idade, peso e estatura ($p < 0,001$) com maior tempo de internação e maior mortalidade (2,4% x 7,8%; $p < 0,02$). A mediana do PIM2 também diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,006$) e as mortalidades observadas e esperadas foram semelhantes tanto no grupo sem LRA quanto no grupo com LRA (respectivamente SMR 0,77; e SMR 1,05).

Avaliados por regressão logística múltipla (tabela III-5) encontramos que o sexo masculino, o PIM2 e LRA, pelos critérios de pRIFLE em qualquer momento da internação, são fatores de risco independentes para um maior tempo de internação em UTI pediátrica.

Tabela III-4 - Comparação das características da população e desfecho em relação à lesão renal em qualquer momento da internação à UTIP

	Sem LRA 169 (45%)	Com LRA 206 (55%)	"p"
Sexo masculino ⁺	97 (54%)	130 (63%)	0,29
Idade (meses) [§]	75,2 (28,5-126)	8,3 (3,6-24,7)	<0,001
Peso (kg) [§]	20 (12,5-31)	7,4 (5,3-11)	<0,001
Estatura (cm) [§]	113 (90-138)	68 (59-83)	<0,001
Tempo de internação UTIP (dias) [§]	3,3 (2-6)	5,7 (3,7-10)	<0,001
Tempo de VMI (dias) [§]	0 (0-4)	0 (0-6)	0,06
Tempo uso drogas vasoativas (dias) [§]	0 (0-2)	0 (0-3)	0,26
Albumina na admissão [§]	3,3 (2,7-3,9)	3,2 (2,8-3,6)	0,27
Lactato na admissão [§]	1,3 (0,9-2,2)	1,5 (1-2,6)	0,03
Glicemia na admissão [§]	105 (92-138)	109 (88-154)	0,86
PIM2 (%) [§]	0,9 (0,4-2,8)	1,6 (0,5-5,3)	0,006
Mortalidade esperada	5,19	15,14	-
Mortalidade observada ⁺	4 (2,4%)	16 (7,8%)	0,02
SMR (Z flora)	0,77 (0,56)	1,05 (-0,3)	

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; SMR, *Standartized Mortality Ratio*; Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75% [§] Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; ⁺ Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

Tabela III-5 - Regressão logística múltipla dos resultados em relação ao desfecho primário (tempo de internação)

	“p”
Gênero	0,001
Estatura	0,082
PIM2	< 0,001
pRIFLE	< 0,001

Legenda: R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*;
PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*

Quando agrupamos os pacientes que não apresentaram LRA ou que tiveram apenas pRIFLE-R (sem LRA + R) durante a internação (n=297; 59% do sexo masculino) e comparamos com aqueles que em qualquer momento da internação apresentaram pRIFLE-I ou pRIFLE-F (n=78; 67% do sexo masculino) as diferenças entre os 2 grupos se acentuaram ainda mais. Além de diferenças significativas na idade, peso e estatura ($p < 0,001$), observamos (tabela III-6) que os pacientes com maior comprometimento renal apresentavam maior tempo de internação, maior tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), maior tempo de uso de drogas vasoativas e maior mortalidade (3% x 14,1%; $p < 0,001$). A mediana dos PIM2 também diferiu significativamente entre os grupos ($p < 0,001$) contudo a mortalidade esperada (ME) pelo PIM2 no grupo com LRA mais intensa foi discretamente menor que a mortalidade observada (MO) (ME: 8,7; MO: 11; SMR: 1,25; Z Flora: -1,08). Os paciente que apresentaram pRIFLE-I ou pRIFLE-F em qualquer momento da internação apresentaram maiores níveis de lactato (mediana de 1,6 versus 1,3; $p < 0,003$) e menor nível de albumina (mediana de 3,1 versus 3,3; $p = 0,009$).

Analisando separadamente cada categoria de LRA em qualquer momento da internação (tabela III-7) notamos que pacientes classificados como F pelo pRIFLE apresentam tempo de internação 3 vezes maior que pacientes sem LRA (3,3 versus 12,4 dias; $p < 0,001$), além de maior mortalidade (2,4% versus 53,8%). Observamos ainda que nesse grupo de pacientes a mortalidade observada é 2 vezes maior que a mortalidade esperada pelo PIM2 (SMR 2,19; Z Flora: -3,6).

Tabela III-6 - Comparação das características da população e desfecho em relação à comprometimento renal mais severo em qualquer momento da internação à UTIP

	Sem LRA + R 297 (79%)	I + F 78 (21%)	"p"
Sexo masculino ⁺	175 (59%)	52 (67%)	0,24
Idade (meses) [§]	34,9 (12,7-91,3)	3,1 (1,8-8,2)	<0,001
Peso (kg) [§]	13,8 (9,2-23)	5,3 (3,7-7,2)	<0,001
Estatura (cm) [§]	93 (75-125)	58 (53-66)	<0,001
Tempo de internação UTIP (dias) [§]	4,1 (2,3-7)	7 (4-13)	<0,001
Tempo de VMI (dias) [§]	0 (0-4)	2 (0-7)	0,001
Tempo uso drogas vasoativas (dias) [§]	0 (0-2)	0 (0-5,3)	0,005
Albumina na admissão [§]	3,3 (2,8-3,8)	3,1 (2,7-3,5)	0,009
Lactato na admissão [§]	1,3 (0,9-2,3)	1,6 (1-2,8)	0,03
Glicemia na admissão [§]	109 (92-141)	106 (81-150)	0,23
PIM2 (%) [§]	1 (0,4-3)	1,9 (1-7,2)	<0,001
Mortalidade esperada	11,55	6,41	-
Mortalidade observada ⁺	9 (3%)	11 (14,1%)	0,001
SMR (Z Flora)	0,78 (0,87)	1,25 (-1,08)	

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; SMR, *Standartized Mortality Ratio*; Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75% * Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; ⁺ Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

Tabela III-7 - Comparação das características da população e desfecho entre as diferentes categorias do pRIFLE máximo em qualquer momento da internação

	Sem Lesão	R	I	F	“p”
	169 (45%)	128 (34%)	65 (17%)	13 (4%)	
Sexo	97 (57%)	78 (61%)	42 (67%)	10 (77%)	-
masculino					
Idade	75,2 (28,5-126)	12,5 (6,5-33,1)	3,1 (1,8-8,1)	3,6 (1,8-14,5)	<0,001
(meses) [§]					
Peso (kg) [§]	20,0 (12,5-31)	9,5 (6,5-13)	5,3 (3,6-6,8)	4,9 (4-8,5)	<0,001
Estatura	113 (90-138)	74 (64-90)	58 (52-65)	64 (53-72)	<0,001
(cm) [§]					
Tempo de internação	3,3 (2-6)	5,2 (3,5-8,8)	6,9 (4-12,4)	12,4 (4-17,7)	<0,001
UTIP (dias) [§]					
Tempo de VMI (dias) [§]	0 (0-4)	0 (0-4)	2 (0-7)	6 (0,5-10,5)	0,74
Albumina na admissão [§]	3,4 (2,8-4,2)	3,5 (3-4)	3,2 (2,8-4)	2,8 (1,7-3,1)	0,51
Lactato na admissão [§]	1,3 (0,9-2,4)	1,6 (1-3)	1,7 (1-3)	1,4 (1,1-3,4)	0,13
Glicemia na admissão [§]	111 (93-160)	118 (94-211)	109 (82-272)	113 (92-139)	0,36
PIM2 (%) [§]	0,9 (0,4-2,9)	1,2 (0,4-3,8)	1,7 (1-6,1)	7,2 (0,9-58,7)	0,32
Mortalidade esperada	5,19	6,36	5,59	3,19	-
Mortalidade observada ⁺	4 (2,4%)	5 (3,9%)	4 (6,2%)	7 (53,8%)	<0,001
SMR (Z Flora)	0,77 (0,56)	0,79 (0,67)	0,72(0,9)	2,19(-3,6)	

Legenda: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; PIM2, *Paediatric Index of Mortality 2*; SMR, *Standardized Mortality Ratio*; Valores expressos em mediana com intervalo interquartil entre 25% e 75% [§] Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; ⁺ Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

DISCUSSÃO

Nesse estudo retrospectivo que avaliou as características e evolução de pacientes internados em UTIP que apresentaram lesão renal aguda segundo critério de pRIFLE, pudemos constatar que: a) O comprometimento renal é um achado frequente em crianças criticamente doentes, tanto na admissão (45%) como durante a internação em UTIP (55%); b) A classificação de pRIFLE interfere no risco de morte em crianças internadas em UTIP estimado através do PIM2. Chama a atenção que em pacientes com LRA severa o PIM2 tende a subestimar o risco de óbito. c) A LRA severa definida como pRIFLE I ou F durante a internação em UTIP é um fator independente para maior morbidade e mortalidade.

No primeiro estudo publicado sobre pRIFLE, a incidência de LRA no momento da admissão foi de 42% passando a 82% em qualquer momento da internação(7). Resultados semelhantes foram observados em nosso estudo, com uma frequência de LRA na admissão foi de 45% atingindo 55% quando considerado qualquer momento da internação. Em outras publicações a incidência de LRA tem oscilado entre 36 a 58%, demonstrando que a LRA é uma complicação muito comum em crianças criticamente doentes. (14) (15) (16)

Observa-se que um grande número de crianças já apresentava lesão no momento da admissão sendo agregado um outro grupo que evoluiu com lesão renal durante a internação. Parece evidente que se trata de uma doença dinâmica, multifatorial e progressiva. A grande incidência de LRA na admissão sugere que estudos de fatores de risco para o desenvolvimento de LRA devem utilizar dados prévios à internação em UTIP e parecem indicar uma necessidade de monitorização rigorosa da função renal ainda na emergência.

Em nossa amostra, o comprometimento renal por meio da classificação de pRIFLE interfere no risco de morte estimada pelo PIM2 em pacientes internados em UTI pediátrica. Em estudos de A Akcan-Arikan e col (7) e T. Palmieri e col (17) a classificação de pRIFLE demonstrou uma associação adequada com o escore de prognóstico utilizado (PRISM), em ambos os estudos pacientes com LRA apresentavam maior risco de morte em relação aos pacientes sem LRA. Esses estudos contudo não avaliaram a relação entre o escore de prognóstico e a mortalidade nas diferentes classes de LRA. Em nosso estudo observamos uma tendência do PIM2 subestimar a mortalidade dos pacientes que desenvolvem LRA

mais severa (pRIFLE I + F). Na avaliação de pacientes classificados com F pelo pRIFLE encontramos uma diferença significativa; nesse grupo de pacientes a mortalidade foi elevada (53,8%) e muito superior ao previsto pelo PIM2 (SMR=2,19; Z Flora= -3,6).

O fato de o PIM2 subestimar a mortalidade dos pacientes com LRA severa em nosso estudo nos leva a considerar que esse modelo prognóstico seja pouco sensível para esse grupo de pacientes. Esse fato pode ser explicado pela não inclusão da função renal nos cálculos do PIM2 e sugere a importância da inclusão desses dados numa próxima atualização.

Em nossa amostra pacientes com LRA mais severa (pRIFLE I + F) em qualquer momento da internação apresentaram mortalidade quase cinco vezes maior que o pacientes com pRIFLE R ou sem LRA (14,1% versus 3%; $p < 0,001$). Se avaliarmos somente pacientes com pRIFLE F em qualquer momento da internação encontraremos uma diferença ainda mais importante na mortalidade em comparação com o restante da amostra (53,8% versus 3,5%), achados compatíveis com a literatura. Em estudo de A Akcan-Arikan e col (7) foi encontrada uma mortalidade de 21% em pacientes com LRA mais severa e na amostra publicada por T. Palmieri e col (17) em pacientes pediátricos queimados, a mortalidade do grupo classificado como pRIFLE F foi de 50%.

Em relação ao critério atual de pRIFLE, esse estudo apresenta algumas limitações e problemas semelhantes aos estudos de Uchino e col (18) e M Ostermann e col (3) realizados na população adulta: nossa amostra não contém nenhuma informação sobre o débito urinário, sendo utilizado somente a creatinina para a classificação dos pacientes. Sabemos, por estudo prévio publicado por Hoste and Kellum em adultos (19) que pacientes classificados com pRIFLE R utilizando apenas a creatinina como critério são mais graves que pacientes na mesma categoria definidos somente pelo critério de débito urinário. No estudo de A Akcan-Arikan e col (7), a classificação das crianças com LRA pelo critério de creatinina apresentou maior mortalidade além de maior número de pacientes com lesão renal severa (classes pRIFLE I e F) quando comparados à classificação pelo débito urinário. Com isso imaginamos que a definição do pRIFLE pela creatinina identifique melhor a gravidade dos pacientes, contudo não podemos afirmar que a inclusão da diurese na classificação não alteraria os resultados.

Outra limitação do nosso estudo foi o fato de termos fixado como clearance

de creatinina de base o valor de $120\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ mesmo nos pacientes que apresentavam dosagem de creatinina nos últimos 3 meses à internação. Apesar de termos tido resultados que associam a LRA com pior desfecho, não podemos afirmar que os mesmos não seriam diferentes caso utilizássemos a dosagem de creatinina prévia.

Concluimos então que o sistema de classificação de LRA pelo pRIFLE é de grande utilidade clínica podendo ser usado rotineiramente para identificação dos pacientes com pior prognóstico. Concluimos ainda que o número de pacientes com LRA na admissão à UTI pediátrica é alto e, sua presença, em qualquer momento da internação piora o desfecho. Consequentemente, os índices de prognóstico utilizados em UTI pediátrico (PIM e PRISM) poderiam ser ajustados no sentido de incluir a LRA nas próximas atualizações desses escores.

Sugerimos mais estudos pediátricos comparando as classes de pRIFLE com os escores de prognóstico e ainda estudos para identificação de LRA previamente à internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009 Feb;24(2):253-63.
 2. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug;14(8):2178-87.
 3. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 52.
 4. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Dec;10(6):468-75.
 5. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):690-6.
 6. 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 Aug;8(4):R204-12.
 7. 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 May;71(10):1028-35.
 8. Askenazi D. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):201-7.
 9. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988 Nov;16(11):1110-6.
 10. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003 Feb;29(2):278-85.
 11. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571-90.
 12. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):948-54.
 13. Flora JD, Jr. A method for comparing survival of burn patients to a standard survival curve. *J Trauma*. 1978 Oct;18(10):701-5.
 14. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*. 2008 Sep;34(9):1713-7.
-

-
15. Kavaz A, Ozcakar ZB, Kendirli T, Ozturk BB, Ekim M, Yalcinkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;101(3):e126-9.
 16. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Feb;143(2):368-74.
 17. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2125-9.
 18. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
 19. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Dec;12(6):531-7.
-

CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo nos permitem concluir que:

- A incidência de lesão renal aguda (LRA) na admissão à UTIP, estimada pelo pRIFLE, é alta e atinge mais da metade dos pacientes durante a internação.
 - O aumento dos níveis séricos de lactato, a menor idade, o menor peso e a baixa estatura são fatores associados a LRA na admissão e durante a internação em UTIP.
 - A presença de LRA na admissão à UTIP está associada a um maior tempo de internação sem influenciar no tempo de uso de drogas vasoativas, tempo de ventilação mecânica e a mortalidade.
 - A presença de LRA em qualquer momento da internação é fator de risco independente para um maior tempo de internação em UTIP.
 - Pacientes diagnosticados, em qualquer momento da internação, com lesão renal aguda severa (pRIFLE I ou F) apresentam mortalidade quase cinco vezes maior que pacientes sem LRA ou pRIFLE R e a mesma não é prevista pelo PIM2.
-