



ARTIGO ORIGINAL

Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis^{☆,☆☆}



Marcia C. Riyuzo^{a,*}, Lician V. de A. Silveira^b, Célia S. Macedo^a e José R. Fioretto^a

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências de Botucatu, Departamento de Bioestatística, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 15 de outubro de 2015; aceito em 8 de abril de 2016

KEYWORDS

Acute kidney injury;
Sepsis;
Predictive factors;
Mortality

Abstract

Objective: To evaluate the prognosis factors of children with sepsis and acute kidney injury.
Methods: This was a retrospective study of children with sepsis and acute kidney injury that were admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary hospital. A multivariate analysis was performed to compare risk factors for mortality.

Results: Seventy-seven children (47 males) were retrospectively studied, median age of 4 months. Mean length of hospital stay was 7.33 ± 0.16 days, 68.9% of patients received mechanical ventilation, 25.9% had oligo-anuria, and peritoneal dialysis was performed in 42.8%. The pRIFLE criteria were: injury (5.2%) and failure (94.8%), and the staging system criteria were: stage 1 (14.3%), stage 2 (29.9%), and stage 3 (55.8%). The mortality rate was 33.7%. In the multivariate analysis, the risk factors for mortality were PICU length of stay (OR = 0.615, SE = 0.1377, 95% CI = 0.469-0.805, $p = 0.0004$); invasive mechanical ventilation (OR = 14.599, SE = 1.1178, 95% CI = 1.673-133.7564, $p = 0.0155$); need for dialysis (OR = 9.714, SE = 0.8088, 95% CI = 1.990-47.410, $p = 0.0049$), and hypoalbuminemia (OR = 10.484, SE = 1.1147, 95% CI = 1.179-93.200, $p = 0.035$).

Conclusions: The risk factors for mortality in children with acute kidney injury were associated with sepsis severity.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.04.006>

[☆] Como citar este artigo: 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;93:28–34.

^{☆☆} Trabalho vinculado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: mriyuzo@fmb.unesp.br (M.C. Riyuzo).

PALAVRAS-CHAVE

Lesão renal aguda;
Sepsis;
Fatores preditivos;
Mortalidade

Fatores preditivos de mortalidade em pacientes pediátricos com lesão renal aguda associada com sepse

Resumo

Objetivo: Avaliar os fatores prognósticos de crianças com sepse e lesão renal aguda.

Métodos: Estudo retrospectivo de crianças internadas com sepse e lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva pediátrica de serviço terciário. Usou-se a análise multivariada na comparação dos fatores de risco para mortalidade.

Resultados: Foram avaliados 77 pacientes (47 masculinos) com mediana de 4 meses de idade. A média do tempo de internação foi de $7,33 \pm 0,16$ dias, 68,9% de necessitaram ventilação mecânica, 25,9% eram oligoanúricos e 42,8% necessitaram de diálise. A classificação da lesão renal aguda foi pRIFLE (*Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Renal Disease*) I em 5,2% e F em 94,8%; e estágio 1 (14,3%), estágio 2 (29,9%) e estágio 3 (55,8%). A taxa de mortalidade foi de 33,7%. Na análise multivariada, os fatores de risco foram tempo de internação (OR = 0,615 erro padrão = 0,1377, 95% CI = 0,469-0,805, $p = 0,0004$), ventilação mecânica (OR = 14,599, erro padrão = 1,1178, 95% CI = 1,673-133,7564, $p = 0,0155$), necessidade de diálise (OR = 9,714, erro padrão = 0,8088, 95% CI = 1,990-47,410, $p = 0,0049$) e hipoalbuminemia (OR = 10,484, erro padrão = 1,1147, 95% CI = 1,179-93,200, $p = 0,035$). No modelo de Cox a sobrevida foi influenciada pela necessidade de diálise (HR = 2,952, erro padrão = 0,44862, 95% CI = 1,225-7,112, $p = 0,016$) e hipoalbuminemia (HR = 3,326, erro padrão = 0,59474, 95% CI = 1,037-10,670, $p = 0,043$).

Conclusões: Os fatores de risco para mortalidade nas crianças com lesão renal aguda foram associados à gravidade da sepse.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Lesão renal aguda (LRA) é um fator significativo que contribui para a morbidade e mortalidade de crianças e neonatos hospitalizados em unidades de cuidados intensivos.¹ A admissão de pacientes com LRA em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) varia entre 48 a 68%.^{1,2} Nós observamos a associação entre sepse e LRA em 71,03% dos pacientes admitidos em nossa UTIP.

Múltiplos fatores podem estar implicados na etiologia da LRA em crianças com sepse.¹ A frequência de LRA associada com a sepse tem aumentando.³⁻⁵ Entre 10% a mais de 30% dos casos de LRA foram devidos a sepse e infecções.^{2,6-8} Pacientes pediátricos com sepse e disfunção sistêmica de múltiplos órgãos tiveram menores taxas de sobrevida do que aquelas com isquemia.⁴ Sepse foi associada com óbito em 62% de pacientes com LRA e foi um fator de risco para mortalidade.⁸⁻¹⁰ Crianças com sepse tiveram 10 vezes maior probabilidade de morrer.⁸ Há escassez de publicações a respeito dos fatores de risco para mortalidade em pacientes pediátricos com LRA e sepse. A maioria dos estudos relatara neonatos e crianças com LRA após cirurgia cardíaca.^{3,11,12} Em pacientes pediátricos internados em UTIP com LRA associada à síndrome hemolítica urêmica ou doença oncológica ou pós-operatório de cirurgia cardíaca os fatores relacionados à mortalidade foram trombocitopenia, idade acima de 12 anos, presença de hipoxemia e/ou hipotensão e/ou coagulopatia.⁵ Neste estudo a mortalidade de pacientes com LRA foi maior (29,6%) comparada com a de pacientes sem lesão renal aguda (2,3%).⁵ A determinação de fatores preditivos de mortalidade em pacientes pediátricos com LRA associada com sepse pode contribuir para a identificação

desses pacientes, bem como para a instalação de medidas terapêuticas precoces para redução da mortalidade.

A definição de LRA durante anos foi heterogênea. A proposição de uniformizar a definição de LRA pelos critérios pRIFLE¹³⁻¹⁷ e o sistema de estágios^{14,16,18,19} favorece a comparação dos resultados entre os diversos estudos. Estudo prospectivo revelou que a classificação lesão (*injury*) e falência (*failure*) do pRIFLE foi fator preditivo de mortalidade em crianças internadas em UTIP.¹⁷

Nós propomos avaliar os fatores preditores independentes de mortalidade em uma coorte de pacientes pediátricos com lesão renal aguda associada com sepse.

Métodos**Pacientes, definições e parâmetros analisados**

Estudo retrospectivo observacional de uma coorte de pacientes pediátricos admitidos na UTIP da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), um hospital terciário. Os dados foram obtidos de um banco de dados de pacientes internados na UTIP de 01/1990 a 12/1994. O estudo incluiu crianças de 1 a 132 meses, de ambos os gêneros, internados na UTIP com diagnóstico de sepse e LRA. Foram excluídos os pacientes que apresentavam doença renal crônica antes da internação na UTIP e aqueles que não apresentavam valores de creatinina sérica antes da internação. A exclusão da doença renal crônica foi feita pela história clínica, pelo exame físico e pelo exame de imagem com ultrassonografia renal normal em todos pacientes. O valor de creatinina anterior à internação na UTIP foi considerado a creatinina sérica

do paciente até seis meses antes da internação. LRA foi diagnosticada quando o valor da creatinina sérica foi maior do que o valor normal para idade e altura de acordo com os relatos de Guignard e Santos.²⁰ Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram o diagnóstico de sepse definida pelos critérios da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*.^{21,22}

Os dados analisados foram: a) dados demográficos (idade, gênero), b) dias de internação na UTIP; c) dados clínicos (oligúria ou anúria, hipotensão ou hipertensão, número de drogas vasoativas, o uso e a duração da ventilação mecânica invasiva, a necessidade de diálise, o critério de classificação para LRA e a evolução durante a internação na UTIP); d) dados laboratoriais: albumina (hipoalbuminemia se valor < 2,5 g/dL), bicarbonato (acidose metabólica se valor < 15), eletrólitos (hipocalcemia se valor de cálcio sérico < 7,9 mg/dL; hipercalemia se potássio > 5,5 mEq/L ou hipocalemia se potássio < 2,5 mEq/L, hiponatremia se valor de sódio < 125 mEq/L) e glicose sérica (hipoglicemia se valor < 50 mg% e hiperglicemia se valor > 150 mg%); hematócrito, contagem de plaquetas e proteinúria (avaliação qualitativa em cruzes + a +2 no exame de urina).

Oligúria foi definida como diurese menor do que 500 ml/24h em crianças maiores ou menores de 1 ml/kg por hora em crianças menores e lactentes.^{23,24} Anúria foi definida como a total cessação da diurese por 24 horas.^{23,24} Hipotensão foi definida como uma pressão sanguínea sistólica menor do que o percentil 5 do normal para idade.²⁵ Hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica e/ou diastólica igual ou acima do percentil 95 para idade, sexo e altura.²⁶ Trombocitopenia foi definida como nível de plaqueta < 50.000/mm³. Esse nível é considerado trombocitopenia moderada e plaquetas acima de 50.000/mcL não requerem tratamento de rotina.

O critério de classificação foi aplicado no primeiro dia do diagnóstico da LRA.

O critério pRIFLE definiu LRA como: pRIFLE R ou Risk (diminuição de 25% do clearance estimado de creatinina (CleCr) ou diurese < 0,5 mL/kg/h por 8 h); pRIFLE I ou *injury* (diminuição de 50% do CleCr ou diurese < 0,5 mL/kg/h por 16 h); pRIFLE F ou *failure* (diminuição de 75% do CleCr ou CleCr < 35 mL/min/1,73m² ou diurese < 0,3 mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h); pRIFLE L ou *loss* (falência persistente > 4 semanas); pRIFLE E ou estágio final (doença renal terminal – falência persistente > 3 meses).^{18,27} Nós aplicamos somente as classificações R, I e F para LRA. A equação de Schwartz foi usada para o cálculo do CleCr.^{18,27} O CleCr basal foi calculado pela equação de Schwartz com o valor da creatinina sérica até três meses antes da internação na UTIP.

O sistema de estágio definiu LRA como: Estágio 1 – elevação da creatinina sérica > 0,3 mg/dL (> 26,4 μmol/L) ou ≥ 150-200% de aumento (1,5 a 2 vezes) do basal ou diurese < 0,5 mL/kg/h por > 6 h); Estágio 2 – elevação da creatinina sérica > 200-300% (2 a 3 vezes) do basal ou diurese < 0,5 mL/kg/h por > 12 h); Estágio 3 – elevação da creatinina sérica > 300% (> 3 vezes) > 24 h do basal ou creatinina sérica ≥ 4 mg/dL [354 μmol/L] com uma elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL [44 μmol/L] ou diurese < 0,3 mL/kg/h ou anúria por 12 h).¹⁸

Neste estudo, a aplicação do critério pRIFLE foi feita pela alteração no CleCr e o sistema de estágios pela mudança

nos níveis da creatinina sérica porque 74,1% dos pacientes apresentaram LRA não oligúrica.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

Análise estatística

Os resultados foram analisados com o sistema SAS para Windows (SAS Institute Inc®, EUA). Dados descritivos foram apresentados como porcentagem. As variáveis contínuas (idade, dias de internação na UTIP, dias de ventilação mecânica, volume urinário, valores dos exames laboratoriais) foram expressas como média ± dp ou mediana. As variáveis categóricas (gênero, presença de oligúria, hipotensão ou hipertensão, uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica, feitura de diálise, hipocalcemia, hipercalemia ou hipocalemia, hiponatremia, trombocitopenia e/ou presença de proteinúria) foram expressas como frequência de ocorrência. Na comparação entre os grupos sobrevivente e falecido usou-se o teste *U* de Mann-Whitney na análise das variáveis contínuas e o teste exato de Fisher na análise das variáveis categóricas. A análise de regressão logística múltipla foi usada para definir os fatores de riscos e as variáveis de evolução que apresentaram na análise univariada *p* < 0,20 foram ajustadas *odds ratio* e calculados os intervalos de confiança. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram geradas e a análise de *log-rank* foi usada para comparar as taxas de sobrevivência. Análise de regressão de Cox foi feita para avaliar os fatores de risco para mortalidade durante a internação na UTIP. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

Estudamos 77 crianças com sepse e LRA. Diarreia e/ou pneumonia foram as causas mais frequentes de sepse (84%).

A idade média dos pacientes foi de 12,79 ± 23,45 meses (mediana de quatro); 77% tinham ≤ 10 meses; 61,03% eram meninos. A média de dias de internação na UTIP foi de 7,33 ± 0,16 dias (variação de um a 18); 66 pacientes (85,7%) tiveram o diagnóstico de LRA no primeiro dia de hospitalização na UTIP; 11 (14,3%) estavam hospitalizados numa mediana de dois dias (variação de um a 43) antes do diagnóstico de LRA. A diurese variou de 0 a 11 mL/kg/hora; 57 pacientes (74,1%) apresentaram LRA não oligúrica e 10 (12,9%) estavam anúricos. Três pacientes (0,04%) tiveram hipotensão e oito (10,3%) estavam hipertensos, 98,7% necessitaram de drogas vasopressoras e 92,2% receberam mais de duas drogas vasoativas; 54 pacientes (70,1%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 42,8% de terapia de reposição renal aguda; a diálise peritoneal foi feita nesses pacientes. As indicações para diálise incluíram oligúria, elevação da ureia sérica, hipercalemia (*K* > 5,5 mEq/L), edema pulmonar e diurese insuficiente para permitir administração de medicações e/ou nutrição. A classificação pRIFLE dos pacientes com LRA foi: pRIFLE I em quatro (5,2%) e pRIFLE F em 73 (94,8%). O CleCr variou de 4,19 a 56,66 mL/min/1,73m². Na classificação de acordo com sistema de estágios, 11 (14,3%) apresentaram estágio 1; 23 (29,9%) estágio 2 e 43 (55,8%) estágio 3. Entre quatro pacientes com pRIFLE I, dois apresentavam estágio 1 e dois apresentavam estágio 2. Entre 73 pacientes com pRIFLE F, nove apresentavam estágio 1; 21 o estágio 2 e

Tabela 1 Aspectos clínicos e evolução dos pacientes com sepse e lesão renal aguda

Variável	Sobrevivente (n = 51)	Falecido (n = 26)	p ^a
Idade (meses, mediana)	4	6	0,37 ^b
Gênero (masculino/feminino, n)	32/19	15/11	0,80 ^c
Internação UTIP (dias, mediana)	8	4,5	0,001 ^b
Diurese (ml/kg/h, mediana)	2	1,4	0,19 ^b
Oligoanúria (n)	9	11	0,039 ^c
Hipotensão (n)/Hipertensão (n)	1/6	2/2	0,50 ^c
Droga vasoativa (n) 0/1/2 ou mais	1/4/46	0/1/25	0,77 ^c
Ventilação mecânica (n)	30	24	0,0015 ^c
Dias em ventilação (mediana)	5	4	0,18 ^b
Dialisados (n)	14	19	0,0002 ^c
Critérios de classificação da lesão renal aguda			
<i>pRIFLE</i>			
pRIFLE I n (%)	2 (4)	2 (7,6)	0,60 ^c
pRIFLE F n (%)	49 (96)	24 (92,4)	
<i>Sistema de estágios</i>			
Estágio 1 n (%)	11 (21,6)	0	0,021 ^c
Estágio 2 n (%)	13 (25,5)	10 (38,5)	
Estágio 3 n (%)	27 (52,9)	16 (61,5)	

n, número de pacientes; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

^a Análise estatística.

^b Teste *U* de Mann-Whitney.

^c Teste exato de Fisher.

43 o estágio 3. Houve associação entre os dois critérios de classificação; nenhum dos pacientes com estágio 3 apresentou pRIFLE I e todos pacientes com estágio 3 apresentaram pRIFLE F ($p < 0,025$, teste exato de Fisher). A [tabela 1](#) apresenta as características clínicas e a evolução dos pacientes.

Os dados laboratoriais e a evolução dos pacientes estão descritos na [tabela 2](#). A hipalbuminemia foi observada em 28,3% e a acidose metabólica em 90,7% (68/75) dos pacientes.

A taxa de mortalidade foi de 33,7% (26/77); 11 pacientes apresentaram coagulação intravascular disseminada,

Tabela 2 Aspectos laboratoriais e evolução dos pacientes com sepse e lesão renal aguda

Variável	Sobrevivente (n = 51)	Falecido (n = 26)	p ^a
Creatinina (mg/dL, mediana)	1,39	1,69	0,27 ^b
Ureia (mg/dL, mediana)	111	89	0,40 ^b
Albumina (g/dL, média ± dp)	3,13 ± 0,93	2,30 ± 0,70	0,006 ^b
Bicarbonato (mEq/L, média ± dp)	7,39 ± 5,29	11,11 ± 6,58	0,01 ^b
Cálcio (mg/dL, mediana)	8,6	8,45	0,62 ^b
Hipocalcemia (n)	19	7	0,99 ^c
Potássio (mEq/L, mediana)	4	3,9	0,53 ^b
Hipercalemia (n)	6	3	1,00 ^c
Hipocalemia (n)	14	9	0,70 ^c
Sódio (mEq/L, mediana)	138	138	0,44 ^b
Hiponatremia (n)	10	11	0,065 ^c
Glicose (mg/dL, mediana)	121	110	0,53 ^b
Hipoglicemia (n)	1	3	0,29 ^c
Hiperglicemia (n)	11	8	0,98 ^c
Hematócrito (% , media ± dp)	28,7 ± 5,81	29,9 ± 4,9	0,37 ^b
Trombocitopenia (n)	3	8	0,015 ^c
Proteinúria (n)	29	10	1,00 ^c

n, número de pacientes.

^a Análise estatística.

^b teste *U* de Mann-Whitney.

^c teste exato de Fisher.

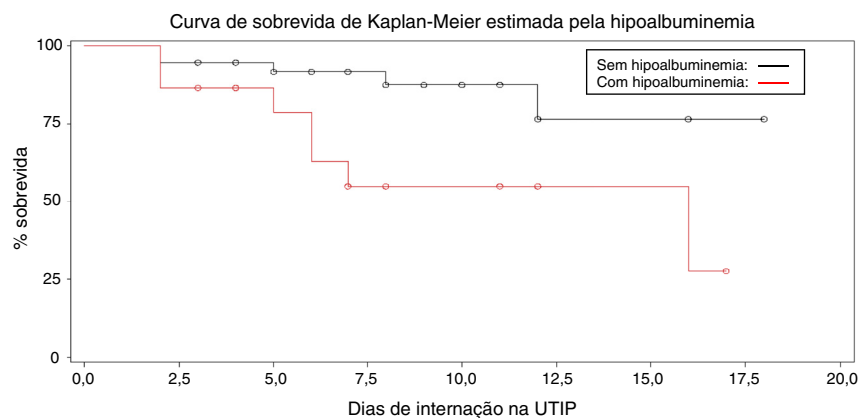


Figura 1 Curva de sobrevida em LRA relacionada à hipoalbuminemia.

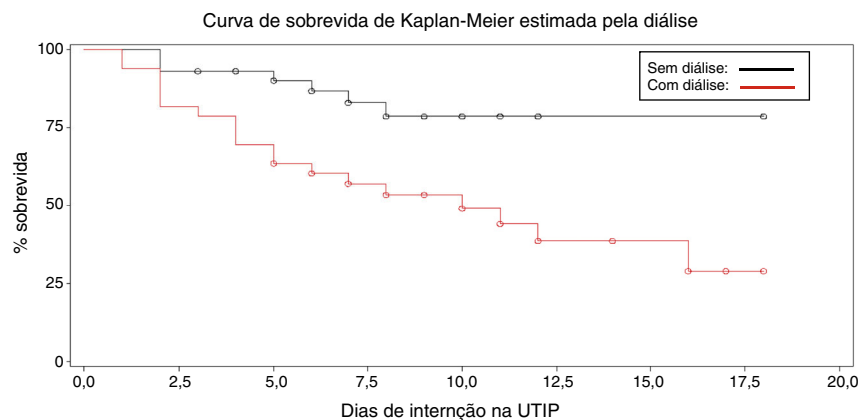


Figura 2 Curva de sobrevida em LRA relacionada à diálise.

10 morreram (um apresentou síndrome respiratória aguda e um falência de múltiplos órgãos).

Na análise univariada, os fatores tempo de internação na UTIP, oligoanúria, ventilação mecânica invasiva, necessidade de diálise, critério de estágio 2 e 3 da LRA, hipoalbuminemia, bicarbonato sérico e trombocitopenia foram associados com mortalidade.

Na análise de regressão logística múltipla, os fatores de risco independentes associados à mortalidade foram: tempo de internação na UTIP (OR = 0,615 erro padrão = 0,1377, 95% CI = 0,469-0,805, $p = 0,0004$); ventilação mecânica invasiva (OR = 14,599, erro padrão = 1,1178, 95% CI = 1,673-133,7564, $p = 0,0155$); necessidade de diálise (OR = 9,714, erro padrão = 0,8088, 95% CI = 1,990-47,410, $p = 0,0049$); hipoalbuminemia (OR = 10,484, erro padrão = 1,1147, 95% CI = 1,179-93,200, $p = 0,035$), bicarbonato sérico (OR = 1,231, erro padrão = 0,0735, 95% CI = 1,066-1,422, $p = 0,0046$).

Outras variáveis não foram associadas com mortalidade: oligoanúria (OR = 1,13, erro padrão = 0,1302, 95% CI = 0,881-1,467, $p = 0,32$); trombocitopenia (OR = 1,469, erro padrão = 1,0595, 95% CI = 0,184-11,718, $p = 0,72$) e estágio de LRA (OR = 0,060, erro padrão = 2,2017, 95% CI $\leq 0,001$ -4,557, $p = 0,20$).

As probabilidades estimadas de sobrevida durante o período de internação na UTIP foram de 25% nos pacientes hipoalbuminêmicos comparadas com 75% nos pacientes com albumina normal ($\log rank = 5,88$, $p = 0,015$) e de 24% em pacientes que necessitaram de diálise comparadas com

76% de pacientes que não fizeram diálise ($\log-rank = 8,513$, $p = 0,0035$) (figs. 1 e 2).

Na análise de sobrevida pelo modelo de Cox os parâmetros que influenciaram a sobrevida foram: necessidade de diálise (HR = 2,952, erro padrão = 0,44862, 95% CI = 1,225-7,112, $p = 0,016$), hipoalbuminemia (HR = 3,326, erro padrão = 0,59474, 95% CI = 1,037-10,670, $p = 0,043$), bicarbonato sérico (HR = 1,097, erro padrão = 0,04098, 95% CI = 1,042-1,198, $p = 0,024$). Necessidade de ventilação mecânica invasiva não influenciou a sobrevida (HR = 2,424, erro padrão = 1,07710, 95% CI = 0,294-20,016, $p = 0,411$).

A mediana de dias para melhoria da LRA foi de cinco dias (variação de 2 a 21) nos pacientes com estágio 1 de LRA; sete dias (variação de 3 a 19) nos pacientes com estágio 2 e oito dias (variação de 3 a 21) nos pacientes com estágio 3. A recuperação da LRA na primeira semana ocorreu em 72,7% (8/11) dos pacientes com estágio 1, em 61,5% (8/13) dos pacientes com estágio 2 e em 48,1% (13/27) nos pacientes com estágio 3 LRA.

Discussão

Nós observamos a associação entre sepse e LRA em 71,03% dos pacientes admitidos em nossa UTIP e esses pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade (33,7%), similar à descrita em outros estudos.^{4,8,13,28-31}

Há alta incidência de LRA associada a sepse em pacientes criticamente doentes.³¹ A determinação de fatores preditivos de LRA grave tem o potencial de aprimorar o tratamento.^{31,32}

Entre os fatores associados à mortalidade destacam-se a presença de oligúria ou anúria, necessidade de diálise, necessidade de ventilação mecânica e a hipoalbuminemia.

Oligúria e anúria aumentaram o risco de mortalidade de 2,24 e 1,9 vezes, respectivamente.²⁹ Anúria foi associada com alta taxa de mortalidade.^{10,16} Em nosso estudo a oligúria foi um fator de risco para mortalidade na análise univariada, porém não permaneceu como fator de risco na análise multivariada. A menor proporção de pacientes oligoanúricos deve ter influenciado na análise estatística. A maioria de nossos pacientes era não oligúrica, diferentemente do observado nos estudos citados acima. A presença de oligúria torna a doença mais grave, dificulta a administração de líquidos e, portanto, facilita o desenvolvimento de hipervolemia, que complica a doença de base.³¹

A necessidade para diálise aumentou 3,76 vezes o risco de mortalidade em crianças com LRA,²⁹ principalmente em pacientes que ficaram maior período em diálise.⁹ Nossos dados estão concordantes com os estudos citados.^{9,29}

Necessidade de ventilação mecânica foi associada com mortalidade nos pacientes com LRA não relacionada com alteração primária do trato urinário^{9,23} e nos com LRA pré-renal e não pré-renal.^{11,29} Nossos dados estão de acordo com esses estudos.^{9,11,23} Pacientes com LRA associada à sepse estão mais propensos a receber ventilação mecânica, suporte hemodinâmico com terapia vasoativa e volumes grandes de líquidos para ressuscitação.³¹ Esse fato contribui para maior permanência de internação na UTIP e aumento da mortalidade.³³

Em nosso estudo, pacientes com nível de bicarbonato sérico reduzido apresentaram maior sobrevida. Na literatura a presença de acidose não foi fator independente na mortalidade de pacientes com LRA.²⁴ A nossa instituição se caracteriza por serviço terciário e é um centro de referência para pacientes graves clínicos ou cirúrgicos que provavelmente haviam recebido tratamento para acidose com soluções de bicarbonato antes da chegada em nosso serviço.

Hipoalbuminemia associou-se com maior mortalidade nos pacientes pediátricos.¹² Em 228 pacientes pediátricos com LRA, a albumina sérica foi maior nos sobreviventes ($3,3 \pm 0,9$ g/dL) do que nos não sobreviventes ($2,6 \pm 0,7$ g/dL).¹² Hipoalbuminemia pode resultar do catabolismo proteico acelerado de alterações metabólicas na LRA³⁰ Também, a síntese da albumina está suprimida em resposta às condições inflamatórias³⁴ e mediadores inflamatórios estão envolvidos em crianças com sepse.^{21,31} Em crianças graves a hipoalbuminemia esteve associada a elevada mortalidade e maior tempo de ventilação mecânica.³⁵

A classificação da gravidade da lesão renal tem se associado com aumento do tempo de internação e aumento do risco relativo de mortalidade intra-hospitalar³¹ pelo critério pRIFLE nossos pacientes apresentaram LRA grave (maioria com classificação pRIFLE F). Ao contrário, pelo critério de estágios houve uma distribuição equitativa entre os estágios 1, 2 e 3. Esse fato deve estar associado a diferença no uso dos parâmetros para definição de LRA. O critério pRIFLE usou o CleCr e o critério de estágios usou a elevação na creatinina

sérica. Evidência sugere que pequenas alterações na creatinina sérica estão associadas com aumento da mortalidade do paciente.¹⁸ Autores encontraram diferenças importantes na distribuição da gravidade na LRA quando era usada elevação na creatinina sérica *versus* clearance de creatinina estimado para definir LRA, o CleCr com maior sensibilidade.^{14,16,18}

Pacientes com pRIFLE I ou F durante a admissão tiveram o dobro de chance de mortalidade comparados com pacientes com pRIFLE R.^{13,17} Não observamos associação entre estratos do critério pRIFLE e mortalidade, semelhantemente aos dados de Plötz et al.¹⁵

Quando aplicamos o critério de estágios de LRA aos nossos pacientes encontramos resultados similares aos de Ozçakar et al.¹⁹ A taxa de mortalidade foi de 33%, maior nos pacientes com LRA estágio 2 e 3, semelhantemente aos nossos resultados. Em LRA associada a sepse a probabilidade de óbito foi maior nos pacientes classificados com LRA estágio 3 comparado com o estágio 1.³¹

Estudos revelaram associação entre os graus de gravidade renal e melhoria da função renal. 46% dos pacientes apresentaram recuperação da função renal em 48 horas; predominou em 62,5% do pacientes com pRIFLE R na admissão, comparados com aqueles com pRIFLE I (38,1%) ou com pRIFLE F (26,7%).¹³ A recuperação da LRA na primeira semana, segundo o critério de estágios, ocorreu nos pacientes com LRA estágio 1, em metade dos pacientes com estágio 2 e em um terço dos pacientes com estágio 3.¹⁹ Observamos resultados compatíveis com os estudos acima.

Os fatores preditivos de mortalidade em crianças com LRA associada à sepse estudados compuseram-se de parâmetros clínicos, laboratoriais e de definição de LRA. Não há um único consenso de qual parâmetro é o ideal para diagnóstico precoce da LRA que implica terapêutica também precoce com o objetivo de redução da mortalidade. A monitoração constante do paciente grave, com avaliação da presença de oligúria, hipertensão ou hipotensão e hipoalbuminemia e evolução para necessidade de ventilação mecânica e/ou diálise deve precocemente levantar a suspeita do desenvolvimento de LRA. Ao mesmo tempo deve-se implantar rotineiramente a aplicação da classificação de LRA desde o primeiro dia de internação e o terceiro dia para a detecção precoce da LRA, de acordo com a evolução dos parâmetros.³¹ Autores têm validado o Index de Angina Renal (*Renal Angina Index* [RAI]), que usa o produto entre os fatores de risco (admissão em UTIP – escore 1, transplante de células tronco – escore 3, ventilação e inotrópico – escore 5) e fatores de lesão (evolução da taxa de óbito associada a porcentagem de sobrecarga líquida, diminuição do clearance estimado de creatinina, porcentagem de sobrecarga líquida, escore que varia entre 1, 2, 4 e 8) cujo valor do RAI varia de 1 a 40.³² O RAI com valor de corte ≥ 8 é indicativo de risco alto para LRA.

Nosso estudo apresenta limitações, como caráter retrospectivo observacional com pequeno número de pacientes estudados em um único centro; entretanto, essa coorte compreende a avaliação de LRA em pacientes pediátricos com uma condição específica, que é a sepse. O pequeno número de pacientes na classificação pRIFLE I pode ter influenciado o poder de estatística.

Concluímos que a taxa de mortalidade é alta em pacientes com sepse e LRA; os fatores preditivos relacionados à mortalidade foram fáceis de ser aplicados, bem como a

classificação de LRA por estágios ou pRIFLE, e refletiram a evolução dos pacientes com sepse e LRA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:253–63.
2. Gokcay G, Emre S, Tanman F, Sirin A, Elcioglu N, Dolunay G. An epidemiological approach to acute renal failure in children. *J Trop Pediatr.* 1991;37:191–3.
3. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol.* 1998;49:91–5.
4. 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.
5. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:29–35.
6. Anochie IC, Eke FU. Acute renal failure in Nigerian children: Port Harcourt experience. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1610–4.
7. 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;25:1453–61.
8. 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:e786–91.
9. Otukesh H, Hoseini R, Hooman N, Chalian M, Chalian H, Tabaroki A. Prognosis of acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1873–8.
10. Loza R, Estremadoyro L, Loza C, Cieza J. Factors associated with mortality in acute renal failure (ARF) in children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:106–9.
11. Gallego N, Gallego A, Pascual J, Liaño F, Estepa R, Ortuño J. Prognosis of children with acute renal failure: a study of 138 cases. *Nephron.* 1993;64:399–404.
12. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:893–900.
13. 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;71:1028–35.
14. 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;3:948–54.
15. Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34:1713–7.
16. Kavaz A, Ozçakar ZB, Kendirli T, Oztürk BB, Ekim M, Yalçinkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr.* 2012;101:e126–9.
17. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:e189–95.
18. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1655–8.
19. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Altas B, Ergün H, Kendirli T, Ateş C, et al. Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1379–84.
20. Guignard JP, Santos F. Laboratory investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology.* 5th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 399–424.
21. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, de Moraes M, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:323–8.
22. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
23. Gallego N, Pérez-Caballero C, Gallego A, Estepa R, Liaño F, Ortuño J. Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child.* 2001;84:258–60.
24. Arora P, Kher V, Rai PK, Singhal MK, Gulati S, Gupta A. Prognosis of acute renal failure in children: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:153–5.
25. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112. IV1-203.
26. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555–76.
27. 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;34:571–90.
28. Medina Villanueva A, López-Herce Cid J, López Fernández Y, Antón Gamero M, Concha Torre A, Rey Galán C, et al. Acute renal failure in critically-ill children. A preliminary study. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:509–14.
29. Bresolin N, Silva C, Hallal A, Toporovski J, Fernandes V, Góes J, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:537–44.
30. Druml W. Protein metabolism in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24:47–54.
31. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35:2–11.
32. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* 2014;85:659–67.
33. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care.* 2011;15:R146.
34. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987;79:1635–41.
35. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum albumin is an independent predictor of clinical outcomes in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:e50–7.