

Epidemiologia da lesão renal aguda em pediatria

Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics

Autores

Thais Lira Cleto-Yamane¹ 

Conrado Lysandro Rodrigues Gomes¹

Jose Hermogenes Rocco Suassuna¹

Paulo Koch Nogueira²

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Foi realizada busca na base de dados MEDLINE utilizando o termo MeSH “Acute Kidney Injury”, selecionando o subtópico “Epidemiology”, e aplicados os filtros de idade e ano de publicação. Também foram realizadas buscas pelos termos “acute renal failure” e “epidemiology” “acute tubular necrosis” e “epidemiology” nos campos título e resumo com os mesmos filtros. Na segunda busca, foram pesquisadas palavras na base de dados LILACS, com os termos “lesão renal aguda”, “insuficiência renal aguda” ou “injuria renal aguda” e o filtro de idade. Todos os resumos foram avaliados pelos autores e os artigos considerados mais relevantes, examinados na íntegra. A mortalidade relacionada à Lesão Renal Aguda (LRA) variou entre 3-63% nos estudos incluídos nesta revisão. A etiologia da LRA tem marcantes diferenças regionais, sendo sepse a principal causa em países desenvolvidos. Em países em desenvolvimento, as doenças renais primárias e a hipovolemia ainda configuram causas frequentes de LRA.

Palavras-chave: Insuficiência Renal; Lesão Renal Aguda; Epidemiologia.

ABSTRACT

We performed a search in the MEDLINE database using the MeSH term: "Acute Kidney Injury", selecting the subtopic "Epidemiology", and applying age and year of publication filters. We also searched for the terms: "acute renal failure" and "epidemiology" "acute tubular necrosis" and "epidemiology" in the title and summary fields with the same filters. In a second search, we searched in the LILACS database, with the terms: "acute renal injury", or "acute renal failure" or "acute kidney injury" and the age filter. All abstracts were evaluated by the authors and the articles considered most relevant, were examined in their entirety. Acute Kidney Injury (AKI) -related mortality ranged from 3-63% in the studies included in this review. AKI etiology has marked regional differences, with sepsis being the main cause in developed countries. In developing countries, primary renal diseases and hypovolemia are still a common cause of AKI.

Keywords: Renal Failure; Acute Kidney Injury; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

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

Até o início da década de 2000, a ausência de padronização para o diagnóstico, com a existência de mais de 30 definições publicadas para LRA,² impossibilitou a determinação de sua magnitude, bem como a

comparação entre os diferentes estudos sobre o assunto. Os estudos mais amplamente disponíveis tratam principalmente de LRA com necessidade de SRA, relatando mortalidade entre 11% e 63% em pacientes pediátricos.^{3,4} Crianças que apresentaram LRA têm tempo de internação e de permanência em centro de terapia intensiva pediátrica (CTIP) mais longo e maior necessidade de ventilação mecânica.^{5,6} Além disso, crianças que sobrevivem a um episódio de LRA podem evoluir com doença renal crônica (até 60% das crianças permanecem com proteinúria, hipertensão e algum grau de redução da taxa de filtração glomerular - TFG).⁷⁻⁹

Data de submissão: 13/06/2018.

Data de aprovação: 05/09/2018.

Correspondência para:

Thais Lira Cleto-Yamane.

E-mail: thaiscleto@yahoo.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127



A necessidade de uniformização na definição de LRA resultou na criação da primeira definição padronizada publicada em 2004, denominada RIFLE (do inglês *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*).² Três anos depois, esses critérios foram adaptados para a população pediátrica, dando origem ao RIFLE pediátrico (pRIFLE).¹⁰ Desde então, esse critério sofreu outras duas modificações, sendo a mais recente o sistema de classificação do KDIGO (do inglês *Kidney Disease: Improving Global Outcome*), publicada em 2012.¹¹

O SRA é o tratamento mais efetivo para LRA grave em pacientes criticamente enfermos. Os primeiros relatos do uso de hemodiálise (HD) em humanos datam da década de 1940, quando Kolff et al. descreveram o uso do então denominado “rim artificial” em uma paciente de 29 anos com glomerulonefrite crônica e uremia.¹² Em 1957, o mesmo autor descreveu os avanços nos equipamentos desenvolvidos até então e citou as indicações para o uso do rim artificial, incluindo LRA secundária a choque.¹³ O uso de HD em crianças necessitou de mais tempo para ser implementado, devido a dificuldades que ainda persistem, tais como o pequeno calibre dos vasos em pacientes pediátricos e necessidade de grandes volumes para preenchimento do circuito extracorpóreo.¹⁴ Em 1957, foi publicado o primeiro relato de casos de HD em crianças, descrevendo melhora clínica e maior facilidade no manejo conservador após seu uso em cinco crianças de 2 a 14 anos de idade.¹⁴ No entanto, essa modalidade não se mostrou segura para lactentes e crianças pequenas. Nesse contexto, Segar et al. descreveram a importância do uso da diálise peritoneal em pacientes menores de 1 ano e/ou com menos de 15kg.¹⁵

Desde os primeiros relatos de LRA até os dias atuais houve melhora significativa nas técnicas e na disponibilidade dos procedimentos dialíticos, bem como mudanças dramáticas na epidemiologia, principalmente nas causas da LRA. Inicialmente predominavam as doenças renais primárias, como glomerulonefrite aguda e síndrome hemolítico-urêmica. Após o advento da terapia intensiva, sepse, cirurgias de grande porte (destacando-se as cardíacas) e problemas oncológicos tornaram-se as causas mais frequentes,^{16,17} embora, em países em desenvolvimento, a desidratação ainda constitua causa relevante de LRA.¹⁸⁻²⁰ Além disso, também ocorreram avanços tecnológicos para atendimento a crianças menores. Em 2015, foi descrita a primeira hemodiálise em neonato com LRA usando um novo equipamento desenvolvido especificamente para essa faixa etária.²¹

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão histórica e descrever as principais informações sobre a epidemiologia da LRA em pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Para esta revisão foi realizada inicialmente uma busca na base de dados MEDLINE por meio do portal PUBMED utilizando o termo MeSH (do inglês Medical Subject Headings) “Acute Kidney Injury”, selecionando o subtópico “Epidemiology”. Foram aplicados em seguida os filtros de idade (0 a 18 anos) e ano de publicação (últimos 5 anos). A busca, realizada em abril de 2017, resultou em 306 artigos. Também foram realizadas buscas pelos termos “acute renal failure” e “epidemiology”, “acute tubular necrosis” e “epidemiology” nos campos “título” e “resumo” com os mesmos filtros (idade e ano de publicação), selecionando 8 e nenhum artigo, respectivamente. Todos os resumos foram avaliados pelos autores, e os artigos considerados mais relevantes foram examinados na íntegra. Visando buscar maior número de artigos sobre a epidemiologia da LRA no Brasil e América Latina, foi realizada uma segunda busca na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) no portal da Biblioteca Virtual em Saúde utilizando a busca por palavras com os termos “lesão renal aguda”, “insuficiência renal aguda” ou “injúria renal aguda” e o filtro de idade (0 a 18 anos). Essa segunda busca selecionou 302 artigos, cujos resumos foram examinados pelos autores. Os artigos considerados mais relevantes foram avaliados na íntegra; e os selecionados, incluídos nesta revisão. Além disso, foram realizadas pesquisas diretas para a obtenção de artigos históricos sobre o tema. Artigos citados pelos autores selecionados considerados relevantes também foram incluídos nesta revisão.

CLASSIFICAÇÃO DA LRA

A primeira definição padronizada para LRA foi a classificação de RIFLE publicada em 2004. Trata-se de um acrônimo com as iniciais das 5 fases propostas para a classificação da LRA: risco (“*risk*”), injúria (“*injury*”), falência (“*failure*”), perda da função (“*loss*”) e doença renal em estágio terminal (“*end stage renal disease*”). Essa classificação baseou-se em dois marcadores para a função renal amplamente disponíveis: mudanças na creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular e débito urinário.² Os valores considerados na sua elaboração, no entanto, contemplavam mudanças na TFG e na creatinina sérica em pacientes adultos, impossibilitando sua aplicação na faixa etária pediátrica. Nesse contexto, em 2007, foi publicada uma adaptação dessa classificação para a faixa etária pediátrica. O p-RIFLE utilizou a redução no clearance de creatinina (ClCr) estimado para aferição de alteração na função renal.¹⁰

Os avanços nos estudos sobre as consequências da LRA em pacientes criticamente enfermos evidenciaram que mesmo pequenos aumentos na creatinina sérica ocasionaram maior mortalidade, o que levou ao desenvolvimento da classificação AKIN (do inglês, *Acute Kidney Injury Network*) para LRA. Esse novo modelo classificou a LRA em 3 estágios, de acordo com sua gravidade, sendo o estágio 1 definido como aumento de 0,3 mg/dL na creatinina sérica em relação ao valor basal.²²

Em 2012, a classificação do KDIGO foi estabelecida, visando unificar as 3 classificações existentes até então para simplificar e universalizar seu uso, uma vez que pode ser usada para pacientes adultos e pediátricos. Essa definição, a mais atual disponível na literatura, também leva em conta duas características de fácil aferição: creatinina sérica (ou ClCr estimado para pacientes menores que 18 anos) e débito urinário.¹¹ Embora seja a classificação mais atual e adequada para a faixa etária pediátrica, houve ainda a necessidade de adaptação para o período neonatal, fase em que a fisiologia renal tem particularidades. Assim, foi publicada em 2015 a classificação de KDIGO para LRA no período neonatal,²³ na qual considera-se como LRA estágio 2 a redução do débito urinário por um período menor, e o valor absoluto de creatinina sérica maior ou igual a 2,5mg/dL é considerado estágio 3, uma vez que representa um ClCr menor que 10 mL/min/1,73 m² em neonatos. Outra particularidade é que o valor basal de creatinina é definido como o menor valor prévio, haja vista que a creatinina ao nascimento reflete a creatinina materna e fisiologicamente evolui com queda ao longo dos primeiros dias de vida.²³

O cálculo do ClCr estimado é feito utilizando-se a fórmula de Schwartz, que considera o ClCr o resultado da multiplicação da estatura do paciente em centímetros por uma constante k, dividida pela creatinina sérica em mg/dL.^{24,25} A fórmula original utiliza a creatinina sérica medida pelo método de Jaffe e a constante k variando de acordo com a faixa etária do paciente.²⁴ A versão mais atual da fórmula de Schwartz utiliza um valor único para a constante k = 0,413, independentemente da faixa etária e a creatinina sérica aferida pelo método enzimático.²⁵

Clearance de creatinina estimado (mL/min/1,73 m²) = k X altura (cm)/creatinina sérica (mg/dL)

A Tabela 1 ilustra as classificações para LRA descritas.

EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DA LRA PEDIÁTRICA

Dados epidemiológicos demonstrando o significativo custo financeiro e elevada morbimortalidade associados à LRA²⁶ foram reportados nos estudos sobre o tema em

pacientes pediátricos na literatura nos últimos anos. No entanto, esses estudos ainda se concentram em países desenvolvidos. Os dados sobre as características da LRA em países em desenvolvimento permanecem escassos.

O primeiro amplo estudo epidemiológico envolvendo grande número de pacientes pediátricos foi publicado em 2010, usando o p-RIFLE para o diagnóstico de LRA.⁵ Foi demonstrada incidência de LRA de 11% em pacientes entre 31 dias e 21 anos de vida admitidos em CTIP em um único centro norte-americano. Um estudo multicêntrico posterior no mesmo país descreveu incidência de 3,9 casos/1.000 hospitalizações, tendo havido necessidade de TRS em 8,8% dos casos. Os autores também relataram maior mortalidade no grupo que necessitou de TRS (27,1% versus 14,2%, $p < 0,001$).²⁷ Em avaliação prospectiva de 226 crianças entre 0 e 14 anos submetidas a TRS em centro único na Nova Zelândia, no período de 2001-2006, os autores reportaram mortalidade de 11%.¹⁶

Novos estudos vêm sendo publicados utilizando a classificação do KDIGO como critério para o diagnóstico de LRA. Numa coorte retrospectiva de 8.260 pacientes admitidos em CTI, dos quais 974 tiveram o diagnóstico de LRA de acordo com os critérios do KDIGO, observou-se mortalidade de 25,3% em 28 dias, maior nos pacientes que não se recuperaram no período de observação (40,5% x 11,2%, $p < 0,01$).²⁸ Mais recentemente, em análise prospectiva de 4.984 pacientes entre 3 meses e 25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes, foi encontrada incidência de 26,9% de IRA em qualquer estágio e mortalidade de 11% em pacientes com LRA estágios 2 ou 3 versus 3,4% nos pacientes que não desenvolveram LRA.²⁹ Em outro grande estudo epidemiológico conduzido nos Estados Unidos, publicado em 2014, foram avaliados neonatos prematuros de extremo baixo peso e reportou-se incidência de LRA de 39,8%, de acordo com a classificação do KDIGO modificada para o período neonatal, além de maior mortalidade e tempo de internação ajustados para a gravidade do paciente.³⁰

Os estudos disponíveis sobre a epidemiologia da LRA pediátrica em países em desenvolvimento são, em sua maioria, estudos observacionais conduzidos em centro único. Uma exceção é um estudo envolvendo 388.736 pacientes menores de 18 anos admitidos em 27 hospitais chineses, no qual foi relatada incidência de LRA (definida pelo critério AKIN) de 0,32% e mortalidade de 3,4% em pacientes que desenvolveram LRA em qualquer estágio.¹⁸ Estudos realizados na Nigéria, Índia, Tailândia e Paquistão demonstraram mortalidade de 41,5%, 50,4% e 30%, respectivamente.^{19,20,31,32}

TABELA 1 CLASSIFICAÇÕES DISPONÍVEIS PARA LRA

| Classificação | Ano | Estágio | Creatinina | Débito urinário |
|------------------------------|------|---------|---|--|
| RIFLE ² | 2004 | R | Aumento $\geq 1,5$ x ou redução TFG $\geq 25\%$ | |
| | | I | Aumento ≥ 2 x ou redução TFG $\geq 50\%$ | < 0,5mL/kg/h por 6 h |
| | | F | Aumento ≥ 3 x ou creatinina ≥ 4 mg/dL | < 0,5mL/kg/h por 12 h |
| | | L | Falência persistente por > 4 semanas | < 0,3mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h |
| | | E | Falência persistente por > 3 meses | |
| p-RIFLE ¹⁰ | 2007 | R | Redução do ClCr estimado $\geq 25\%$ | |
| | | I | Redução do ClCr estimado $\geq 50\%$ | < 0,5mL/kg/h por 8 h |
| | | F | Redução do ClCr estimado $\geq 75\%$ ou ClCr estimado < 35mL/min/1,73m ² | < 0,5mL/kg/h por 16 h |
| | | L | Falência persistente por > 4 semanas | < 0,3mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h |
| | | E | Falência persistente por > 3 meses | |
| AKIN ²² | 2007 | 1 | Aumento $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento para 150-200% do valor basal | < 0,5mL/kg/h por 6 h |
| | | 2 | Aumento para 200-300% do valor basal | < 0,5mL/kg/h por 12 h |
| | | 3 | Aumento para $\geq 300\%$ do valor basal ou Cr ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de 0,5 mg/dL | < 0,3mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h |
| KDIGO ¹¹ | 2012 | 1 | Aumento de 0,3 mg/dL (em 48 h) ou 150-200% (em 7 dias) | < 0,5mL/kg/h por 8 h |
| | | 2 | Aumento $\geq 200-300\%$ | < 0,5mL/kg/h por 16 h |
| | | 3 | Aumento $\geq 300\%$, Cr ≥ 4 mg/dL ou diálise ou TFG estimada < 35mL/min/1,73 m ² para < 18 anos | < 0,3mL/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h |
| KDIGO neonatal ²³ | 2015 | 0 | Sem aumento ou aumento < 0,3 mg/dL | $\geq 0,5$ mg/kg/h |
| | | 1 | Aumento $\geq 0,3$ mg/dL em 48 h ou aumento $\geq 1,5-1,9$ x valor de referência em 7 dias | < 0,5mg/dL por 6-12 h |
| | | 2 | Aumento $\geq 2,0-2,9$ x valor de referência | < 0,5mg/dL por ≥ 12 h |
| | | 3 | Aumento ≥ 3 x valor de referência ou Cr $\geq 2,5$ mg/dL ou diálise | < 0,3mg/dL por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h |

Os dados sobre a epidemiologia mundial da LRA estão descritos na Tabela 2.

EPIDEMIOLOGIA DA LRA PEDIÁTRICA NO BRASIL

Estudos sobre a epidemiologia da LRA em pacientes pediátricos no Brasil são raros. Em um estudo retrospectivo publicado em 2008, observou-se mortalidade global de 53,3% em crianças de 0 a 12 anos com LRA dialítica submetidas a diálise peritoneal, sendo ainda mais elevada (73,9%) no período neonatal.³³ Outro estudo, publicado em 2009, selecionou 110 crianças de 1 mês a 15 anos de idade, usando como critério de inclusão valor de creatinina sérica acima do valor de referência normal para a idade e estatura, tendo observado mortalidade global menor (33,6%), provavelmente devido ao fato de os pacientes menores de 1 mês terem sido excluídos, e também pela inclusão de pacientes que ainda não haviam atingido o estágio mais grave da LRA.³⁴ Estudos que utilizaram o pRIFLE para diagnóstico e classificação do

estágio da LRA em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva pediátrica mostraram que os pacientes que desenvolveram LRA durante a internação apresentaram maior taxa de mortalidade e tempo de internação do que os pacientes que mantiveram função renal normal.^{35,36} Em pesquisa mais recente, limitada à LRA relacionada à sepse, foi evidenciada mortalidade de 33,7%, tendo como principais fatores de risco para mortalidade a duração da internação, uso de ventilação mecânica, hipalbuminemia e necessidade de diálise.³⁷ Em estudo epidemiológico prospectivo, no qual foram utilizados pRIFLE e os critérios do KDIGO para o diagnóstico de LRA, encontrou-se prevalência similar de LRA com o uso de ambos (49,4 e 46,2%, respectivamente).³⁶ A mortalidade observada foi 11,4% em pacientes com IRA diagnosticada pelo pRIFLE e 12,2% em pacientes com diagnóstico de LRA pelos critérios do KDIGO.³⁸

A Tabela 3 resume os dados epidemiológicos disponíveis sobre a LRA pediátrica no Brasil.

TABELA 2 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DA LRA PEDIÁTRICA

| País | Ano | Desenho do estudo | Critério diagnóstico de LRA | Características dos pacientes | Número de pacientes | % TRS* | Incidência (%) | Mortalidade (%) |
|------------------------------|------|--------------------------------|---|--|---------------------|--------|----------------|-----------------------------|
| Nigéria ⁵⁴ | 2004 | Prospectivo Centro único | Definição não padronizada | Pacientes 0-15 anos admitidos com diagnóstico de IRA | 123 | 53 | --- | 43,9 |
| Tailândia ¹⁹ | 2006 | Retrospectivo Centro único | Definição não padronizada | Pacientes 1 mês-17 anos com diagnóstico de IRA em hospital tailandês | 311 | 17,6 | --- | 41,5 63,6 se TRS |
| Nova Zelândia ¹⁶ | 2008 | Retrospectivo Centro único | Apenas pacientes que necessitaram de TRS | Pacientes 0-15 anos submetidos a TRS por IRA | 226 | 100 | --- | 11 |
| Estados Unidos ⁵ | 2010 | Retrospectivo Centro | RIFLE | Pacientes 31 dias-21 anos admitidos em CTIP | 3.396 | 1,2 | 10 | 30-32 42,5 se TRS |
| United States ²⁷ | 2013 | Retrospectivo Multicêntrico | Pacientes com diagnóstico de IRA pelo CID** | Pacientes 0-18 anos internados em 4121 hospitais do país em 2009 | 2.644.263 | 8,8 | 0,39 | 15,3 |
| China ¹⁸ | 2013 | Prospectivo Multicêntrico | AKIN | Pacientes 15 dias-18 anos admitidos em 27 hospitais em 2008 | 388.736 | 15,1 | 0,32 | 3,4 |
| United States ³⁰ | 2014 | Retrospectivo Centro único | KDIGO | Recém-natos com peso ≤ 1500 g admitidos em UTIN de 2008-2011 | 455 | 0,55 | 39,8 | 14,4 |
| United States ²⁸ | 2015 | Retrospectivo Centro único | KDIGO | Pacientes 1 mês-21 anos admitidos em CTIP 2003-2012 | 8260 | 17,7 | 11,8 | 25,3 |
| Estados Unidos ²⁹ | 2017 | Prospectivo Multicêntrico | KDIGO | Pacientes 3 meses-25 anos admitidos em 32 CTIPs em 4 continentes | 4984 | 1,5 | 26,9 | 5,5 11 se estágio 2 ou 3 |
| Paquistão ³¹ | 2017 | Prospectivo Centro único | pRIFLE | Pacientes 1 mês-15 anos com diagnóstico de IRA admitidos em 1 ano | 116 | 53 | --- | 5,3 |
| Índia ³² | 2017 | Prospectivo Centro único | pRIFLE | Pacientes 2 meses-18 anos admitidos em CTIP em 1 ano | 380 | 19 | 14 | 36 |

TABELA 3 EPIDEMIOLOGIA DA LRA NO BRASIL

| Ano | Desenho do estudo | Critério diagnóstico de LRA | Características dos pacientes | Número de pacientes | % TRS | Incidência | Mortalidade |
|--------------------|-------------------------------|---|--|---------------------|-------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 2008 ³³ | Retrospectivo Centro único | Pacientes submetidos a diálise peritoneal | Pacientes 0-12 anos admitidos em CTIP ou UTIN que necessitaram de DP entre 2002 e 2006 | 45 | 100 | — | 53,3 |
| 2009 ³⁴ | Prospectivo Centro único | Creatinina acima do valor de referência para idade/estatura | Pacientes 0-15 anos com LRA admitidos em CTIP entre 2002-2004 | 110 | 49,1 | 8 | 33,6 |
| 2013 ³⁵ | Prospectivo Centro único | pRIFLE | Pacientes 28 dias-15 anos admitidos em CTIP durante 3 meses | 126 | 12 | 46 | 36,2 |
| 2015 ³⁶ | Retrospectivo Centro único | pRIFLE | Pacientes 29 dias-18 anos admitidos em CTIP em 1 ano | 375 | — | 54,9 | 16 |
| 2016 ³⁸ | Prospectivo Centro único | pRIFLE/KDIGO | 0-20 anos admitidos em CTIP em 6 meses | 160 | — | 51,3% (pRIFLE) 42% (KDIGO) | 11,4% (pRIFLE) 12,2% (KDIGO) |
| 2017 ³⁷ | Retrospectivo Centro único | pRIFLE | Pacientes 1 mês-11 anos admitidos em CTIP em 4 anos com diagnóstico de sepse e LRA | 77 | 42,8 | — | 33,7 |

ETIOLOGIA

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre LRA relatavam doenças renais primárias como causa frequente.³⁹ Com o advento da terapia intensiva e dos avanços tecnológicos que melhoraram a assistência ao paciente criticamente enfermo, as etiologias da LRA mudaram notavelmente. Atualmente a LRA multifatorial é uma realidade, pois, no ambiente da terapia intensiva, é comum o mesmo paciente permanecer exposto, por exemplo, a sepse, choque e nefrotoxicidade por drogas. Além disso, complexas cirurgias cardíacas e tratamento quimioterápico para neoplasias também evoluíram e se tornaram mais amplamente disponíveis, deixando esses pacientes também expostos ao risco de LRA relacionada a esses cuidados de saúde.

Essas mudanças etiológicas são mais evidentes em países desenvolvidos, onde mais estudos sobre LRA estão disponíveis. Em um deles, envolvendo pacientes admitidos entre 1999 e 2001, em centro terciário nos Estados Unidos, ainda relatava-se isquemia como principal causa de LRA (21%) seguida por nefrotoxicidade (16%) e sepse (11%).⁴⁰ Esses casos ocorreram antes

da difusão dos conceitos publicados pela “Campanha sobrevivendo à sepse” (em inglês, *Surviving sepsis campaign*), quando o início de antibioticoterapia parenteral e expansão volêmica precoces passaram a ser recomendados como terapia indispensável para a redução da mortalidade a ela relacionada.⁴¹ Em países desenvolvidos, dados atuais apontam a sepse e cirurgias cardíacas como agentes etiológicos relacionados à LRA em pacientes criticamente enfermos.^{27,42} Quando estendemos a avaliação a pacientes hospitalizados em setores de menor complexidade, a importância da nefrotoxicidade como fator etiológico se torna mais evidente, pois, embora muito presente no ambiente de terapia intensiva, seu papel no desenvolvimento da LRA fica mais claro se avaliada na ausência de outros fatores de risco. Goldstein et al. descreveram o desenvolvimento de LRA em um terço das admissões em setor de baixa complexidade, em pacientes recebendo aminoglicosídeos por ≥ 3 dias ou pacientes que receberam ≥ 3 drogas nefrotóxicas durante a internação.⁴³ Em neonatos, além da sepse, nefrotoxicidade e cirurgia cardíaca, a asfixia perinatal também tem um papel importante como etiologia da LRA.⁴⁴

Em países em desenvolvimento, as doenças renais primárias ainda são causas importantes de LRA na população pediátrica. Em estudo multicêntrico na China, publicado em 2013, observou-se a glomerulonefrite aguda como principal responsável pela LRA na população estudada, seguida por desidratação severa.¹⁸

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

PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente, estão sendo desenvolvidas amplas pesquisas na busca de fatores preditores de LRA, cujo objetivo é encontrar fatores que possam prever ou detectar riscos para a ocorrência da LRA, possibilitando que o problema seja evitado ou atenuado. A creatinina, marcador de função renal amplamente utilizado, sofre restrições devido ao aumento tardio no curso da LRA, bem como por sua susceptibilidade a mudanças por fatores não renais, como sexo, idade e massa muscular.⁴⁵ Os novos biomarcadores surgiram como uma grande promessa nesse sentido. Dentre eles, o mais amplamente estudado é a NGAL (do inglês, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), que mostrou boa acurácia para a detecção de LRA horas após insulto em pós-operatório de cirurgias cardíacas, sepse e uso de contraste.⁴⁶⁻⁴⁹

Visando melhorar a probabilidade pré-teste dos biomarcadores disponíveis, em 2010 foi desenvolvido o conceito de “angina renal”, que utiliza características que indicam risco para LRA e sinais clínicos precoces de lesão renal para seu cálculo, criando um escore preditor de ocorrência de LRA que poderia servir como triagem para determinar quais pacientes devem ter seus biomarcadores dosados.^{50,51} Para o cálculo do “Índice de Angina Renal” (IAR), os autores definiram fatores que tornam a criança susceptível à LRA (risco) e sinais clínicos precoces de LRA (lesão). A presença de cada característica confere uma pontuação, e a pontuação obtida em “risco” é multiplicada pela pontuação obtida em “lesão”, sendo seu resultado o “Índice de Angina Renal”. Um resultado maior ou igual a 8 apresentou predição para LRA no 3º dia de admissão com uma área sob a curva de 0.74–0.81.⁵² Na Figura 1 está ilustrado como é feito o cálculo do IAR.

Em estudo prospectivo recente, incorporou-se a NGAL urinária ao IAR e observou-se que o modelo combinado conseguiu prever LRA severa e persistente (KDIGO 2 ou 3) com uma área sob a curva ROC de 0,97.⁵³ Embora promissoras, essas observações ainda necessitam ser replicadas em outros locais.

TABELA 4 ETIOLOGIAS DE IRA DE ACORDO COM O LOCAL E ANO DE ESTUDO

| Ano | Local do estudo | Características dos pacientes | Principais etiologias da LRA |
|--------------------|-----------------|---|--|
| 2005 ⁴⁰ | Estados Unidos | Pacientes 0-21 anos com diagnóstico de LRA. | isquemia, nefrotoxicidade e sepse |
| 2006 ¹⁹ | Tailândia | Pacientes 0-17 anos com diagnóstico de LRA | sepse, hipovolemia e GNDA |
| 2007 ¹⁰ | Estados Unidos | Pacientes 0-21 anos com LRA. | pneumonia, sepse e choque |
| 2007 ⁴ | Estados Unidos | Pacientes 0-25 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua | sepse, transplante de medula óssea e doenças cardíacas |
| 2008 ¹⁶ | Nova Zelândia | Pacientes 0-15 anos que receberam Terapia Substitutiva Renal | cirurgia cardíaca, síndrome hemolítico-urêmica e sepse |
| 2010 ⁴² | Espanha | Pacientes com idade média de 52 meses que receberam Terapia Substitutiva Renal Contínua | doenças cardíacas, sepse e exacerbação de falência renal |
| 2013 ²⁷ | Estados Unidos | Pacientes de 0-18 anos admitidos em 4121 hospitais | choque, sepse e doenças hepáticas |
| 2013 ¹⁸ | China | Pacientes 0-17 anos admitidos em 27 hospitais | glomerulonefrite aguda, desidratação severa e síndrome nefrótica |
| 2016 ³² | Índia | Pacientes 0-18 anos admitidos em CTIP em 1 hospital | choque, sepse e falência respiratória |
| 2016 ³¹ | Paquistão | Pacientes de 0-15 anos admitidos em 1 hospital | glomerulonefrite pós-infecciosa, urolitíase e GN crescêntica |

Figura 1. Cálculo do Índice de Angina Renal. Nota: O resultado pode variar de 1 a 40. Valor ≥ 8 determina a presença de angina renal. Fonte: traduzido e adaptado de Basu et al.⁵⁰

| Fatores de Risco | Categoria de Risco | Escore de Risco |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|
| Admissão em CTI | Médio | 1 |
| Transplante (órgão sólido ou MO) | Alto | 3 |
| Ventilação ou vasopressores | Muito Alto | 5 |
| X | | |
| Mudança na Cr | Sobrecarga de volume % | Escore de injúria |
| <0 | < 0 - 5% | 1 |
| 1,0-1,49x | 5 - 9,99% | 2 |
| 1,5-1,99x | 10 - 14,99% | 4 |
| >2x | $\geq 15\%$ | 8 |

CONCLUSÃO

A LRA é uma condição grave, de etiologia multifatorial em muitos casos e com mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes submetidos à diálise. Do ponto de vista epidemiológico, ainda há carência significativa de estudos robustos sobre a incidência, a prevalência e os desfechos da LRA na população pediátrica, notavelmente em países em desenvolvimento, como o nosso. Estudos promissores que visam diagnóstico e intervenção precoces podem prevenir sua ocorrência ou atenuar seus efeitos.

REFERÊNCIAS

- Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253-63.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
- Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009;24:394-400.
- Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:732-8.
- Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:933-9.
- Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009;76:885-92.
- Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:184-9.
- Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;59:523-30.
- Sinha R, Nandi M, Tullus K, Marks SD, Taraphder A. Ten-year follow-up of children after acute renal failure from a developing country. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:829-33.
- Akcan-Arkan 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.
- John A, Kellum, Norbert Lameire, Peter Aspelin, Rashad S. Barsoum, Emmanuel A. Burdmann, Stuart L. Goldstein et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- Kolff WJ, Berk HT, Welle M, van der Ley AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. Artificial kidney: dialyser with great area. *Acta Med Scandinav* 1944;117:121-34.
- Kolff WJ. The artificial kidney; past, present, and future. *Circulation* 1957;15:285-94.
- Carter FH Jr, Aoyama S, Mercer RD, Kolff WJ. Hemodialysis in children; report of five cases. *J Pediatr* 1957;51:125-36.
- Segar WE, Gibson RK, Rhamy R. Peritoneal dialysis in infants and small children. *Pediatrics* 1961;27:603-13.

16. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health* 2008;44:642-6.
17. Goldstein SL. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. *Contrib Nephrol* 2011;174:163-72.
18. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol* 2013;13:41.
19. 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.
20. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol* 2015;83:70-4.
21. Ronco C, Ricci Z, Goldstein SL. (R)evolution in the Management of Acute Kidney Injury in Newborns. *Am J Kidney Dis* 2015;66:206-11.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
23. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:191-6.
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;34:571-90.
25. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
26. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013;84:457-67.
27. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1661-9.
28. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:703-10.
29. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;376:11-20.
30. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036-43.
31. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, Hashmi S, Khatri S, Ali I, et al. Etiology, clinical profile and short-term outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology center in Pakistan. *Ren Fail* 2017;39:26-31.
32. Rustagi RS, Arora K, Das RR, Pooni PA, Singh D. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill children - a developing country perspective. *Paediatr Int Child Health* 2017;37:35-41.
33. Tavares MS. Análise de mortalidade em crianças com insuficiência renal aguda submetidas à diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2008;30:180-4.
34. 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.
35. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013;28:485-92.
36. Cabral FC, Ramos Garcia PC, Mattiello R, Dresser D, Fiori HH, Korb C, et al. Influence of Acute Kidney Injury Defined by the Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Score on the Clinical Course of PICU Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:e275-82.
37. 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.
38. Volpon LC, Sugo EK, Consulin JC, Tavares TL, Aragon DC, Carlotti A. Epidemiology and Outcome of Acute Kidney Injury According to Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria in Critically Ill Children-A Prospective Study. *Pediatric Crit Care Med* 2016;17:e229-38.
39. 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.
40. 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.
41. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
42. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Urbano J, Solana MJ, del Castillo J, Ballesteros Y, et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010;36:843-9.
43. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics* 2013;132:e756-67.
44. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillot R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:e463-73.
45. Ciccia E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:77-84.
46. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:746-55.
47. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
48. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51:335-51.
49. Hirsch R, Dent C, Pfiem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-95.
50. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:93.
51. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:943-9.
52. 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.
53. Menon S, Goldstein SL, Mottes T, Fei L, Kaddourah A, Terrell T, et al. Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:586-94.
54. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int* 2004;66:1541-8.