



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**CAROLINA RAMOS FREIRE SOARES DE AQUINO**

***Lesão Renal Aguda em Cuidados Intensivos Pediátricos:  
Epidemiologia e Fatores de Risco***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANDREA SOFIA DA SILVA DIAS

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO/2018

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**LESÃO RENAL AGUDA EM CUIDADOS INTENSIVOS  
PEDIÁTRICOS: EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO**

Carolina Ramos Freire Soares de Aquino<sup>1</sup>

Andrea Sofia da Silva Dias<sup>1,2</sup>

Guiomar Gonçalves de Oliveira<sup>1,2</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: [carolinarfsa@gmail.com](mailto:carolinarfsa@gmail.com)

# Índice

Lista de Abreviaturas .....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	6
Introdução.....	8
Materiais e Métodos .....	10
Resultados .....	14
Discussão.....	21
Conclusão .....	28
Agradecimentos.....	29
Bibliografia.....	30

## Lista de Abreviaturas

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
BO	Bloco operatório
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CIPE	Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos
DRC	Doença renal crónica
FMO	Falência multiorgânica
HP	Hospital Pediátrico
IL-18	Interleucina-18
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i>
L-FABP	<i>Liver-type fatty acid binding protein</i>
LRA	Lesão renal aguda
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
PIM-3	<i>Paediatric Index of Mortality 3</i>
pRIFLE	<i>pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease</i>
TRS	Terapêutica renal de substituição

## Resumo

**Introdução:** A lesão renal aguda (LRA) é um problema clínico complexo e ainda mal definido com importante morbimortalidade associada, particularmente em cuidados intensivos pediátricos. Este estudo tem como objetivo caracterizar a epidemiologia e pesquisar fatores de risco para o desenvolvimento de LRA durante o internamento em cuidados intensivos pediátricos.

**Materiais e Métodos:** Efetuou-se um estudo observacional de caráter exploratório, com colheita prospectiva de dados, em crianças e adolescentes (0-18 anos) internados num período de seis meses no serviço de cuidados intensivos de um hospital pediátrico de nível III, aplicando a classificação *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Registaram-se vários parâmetros clínico-demográficos e as variáveis foram analisadas através do programa IBM SPSS *Statistics* 22, considerando como nível de significância o valor 0,05.

**Resultados:** O estudo incluiu 112 crianças, das quais 32 tiveram LRA. A incidência de LRA foi de 28,6% e o desenvolvimento desta durante o internamento foi de 22,3%. O diagnóstico efetuou-se em mediana ao segundo dia: 59,4% dos casos pelo critério de creatinina, 68,8% pelo débito urinário e 28,1% por ambos os critérios. A distribuição pelos graus KDIGO 1, 2 e 3 foi de 50,0%, 28,1% e 21,9%, respetivamente. A recuperação renal foi total em 56,3% dos casos, parcial em 28,1% e não houve recuperação em 15,6% dos casos. Ventilação invasiva ( $p=0,028$ ), uso de inotrópicos ( $p=0,043$ ) e presença de choque ( $p=0,043$ ) foram mais frequentes no grupo de crianças com LRA. O número de óbitos foi significativamente superior no grupo de crianças com LRA (15,6% *versus* 1,3%,  $p=0,007$ ). A presença de choque associou-se a mortalidade nas crianças com LRA ( $p=0,01$ ).

**Conclusão:** A LRA é uma complicação comum em cuidados intensivos pediátricos, maioritariamente até ao segundo dia de internamento. Tanto o critério de creatinina como o de

débito urinário devem ser considerados para o diagnóstico. A identificação de fatores de risco como uso de ventilação invasiva, inotrópicos e choque deve conduzir a uma monitorização cuidadosa para um diagnóstico e tratamento atempados. O choque revelou ser um fator de risco para mortalidade nas crianças com LRA.

**Palavras-chave:** “lesão renal aguda”, “criança”, “cuidados intensivos pediátricos”, “fatores de risco”.

## Abstract

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) is a complex clinical condition that remains poorly defined. It is associated with an important increase of morbidity and mortality, mainly in pediatric intensive care units (PICU). The aim of this study is to characterize the epidemiology of AKI in PICU and investigate its risk factors.

**Material and Methods:** An observational exploratory study with prospective data collection was conducted in children and adolescents (0-18 years) admitted to PICU of a tertiary care pediatric hospital in a six-month period. We applied the *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) criteria for AKI diagnosis. Clinical and demographic data were recorded and the variables were analyzed with the IBM SPSS *Statistics 22* software, considering 0.05 as the level of significance.

**Results:** The study included 112 children, of which 32 had AKI. The incidence of AKI was 28.6% and 22.3% of children developed AKI during PICU stay. The diagnosis was made until second day in median: 59.4% of the cases fulfilled the creatinine criteria, 68.8% the urinary output criteria and 28.1% of children fulfilled both criteria. The KDIGO grades 1, 2 and 3 were found in 50.0%, 28.1% and 21.9% of the AKI cases, respectively. The renal recovery was total in 56.3% of cases, partial in 28.1% and there was no recovery in 15.6% of cases. Invasive ventilation (p-value=0.028), use of inotropic drugs (p-value=0.043) and shock (p-value=0.043) were more frequent in children with AKI. The number of deaths was significantly higher in the group that developed AKI (15.6% *versus* 1.3%, p-value=0.007). Shock was associated with mortality in children with AKI (p-value=0.01).

**Conclusion:** AKI is a common complication in PICU, mostly until the second day of admission. The serum creatinine and the urinary output criteria should both be considered for diagnosis. The identification of risk factors such as invasive ventilation, inotropic drugs and

shock should lead to careful monitoring and prompt treatment. Shock is a risk factor for mortality in children with AKI.

**Key-words:** “acute kidney injury”, “child”, “pediatric intensive care”, “risk factors”.



## Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma entidade clínica complexa, de etiologia multifatorial e espectro clínico variado. Carece de uma definição globalmente aceite, sendo geralmente considerada como uma disfunção renal de início súbito, resultante de agressão por processos endógenos e/ou exógenos.<sup>1,2</sup> Em Cuidados Intensivos Pediátricos a LRA tem uma incidência particularmente elevada na maioria dos estudos, apesar de variável entre 1 e 82% na literatura disponível<sup>3-13</sup> e constitui um fator de risco independente para morbimortalidade,<sup>6</sup> com probabilidade de progressão para doença renal crónica (DRC). Apesar de ter sido indicada pela Sociedade Americana de Nefrologia como uma área prioritária de investigação,<sup>14</sup> o conhecimento acerca da LRA continua limitado, particularmente no que diz respeito aos fatores de risco.

As classificações mais importantes e validadas para o diagnóstico e classificação da LRA na população pediátrica são a pRIFLE (*pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease*), a AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e a KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), que se baseiam no aumento súbito e reversível dos níveis séricos de creatinina, ou redução na taxa de filtração glomerular, associando ou não a redução do débito urinário.<sup>4</sup> Estes parâmetros são marcadores tardios de disfunção renal e, por esse motivo, existe atualmente um grande interesse no desenvolvimento de biomarcadores mais precoces e sensíveis, como a Cistatina C, a *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), a *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), a Interleucina-18 (IL-18) e a *Liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP).<sup>15-17</sup> No entanto, existem ainda poucos centros capazes de os utilizar de forma rotineira na prática clínica diária. A investigação de fatores e modelos preditores do risco permanece assim uma abordagem de investigação clínica necessária.

Os fatores de risco para LRA em cuidados intensivos pediátricos variam na literatura de acordo com a área geográfica, mas os mais frequentemente associados são idade, ventilação mecânica invasiva, terapêutica com inotrópicos, infecção grave e generalizada, disfunção multiorgânica, choque e uso de fármacos nefrotóxicos.<sup>5,6,18,19</sup>

Em Portugal, a investigação sobre LRA na população pediátrica é escassa, salientando-se, tanto quanto é do nosso conhecimento, a inexistência de estudos de caráter prospetivo, relativos a esta temática, em cuidados intensivos pediátricos.

O objetivo principal deste trabalho é caracterizar a LRA relativamente à epidemiologia em cuidados intensivos pediátricos, no que diz respeito a incidência, demografia, etiologia, classificação e evolução. Como objetivo adicional pretende-se pesquisar fatores de risco para o desenvolvimento de LRA no decurso do internamento, assim como para a mortalidade associada. Perspetiva-se, deste modo, o uso futuro desse conhecimento para a instituição de medidas preventivas ou terapêuticas adequadas, que minimizem a incidência e a gravidade da doença.

## Materiais e Métodos

Foi efetuado um estudo observacional e descritivo de base hospitalar, de caráter exploratório, registando-se de forma anonimizada os parâmetros clínicos de todas as crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade, admitidos por um período superior a 48 horas, no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos (CIPE) do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), hospital de nível III, entre 1 de julho e 31 de dezembro de 2017. Foram excluídos todos os que permaneceram por um período inferior ou que apresentavam algum tipo de doença renal crónica conhecida prévia ao internamento. Nas crianças com múltiplas admissões, durante o período de estudo, cada nova admissão foi analisada individualmente, se nenhum novo critério de exclusão fosse encontrado.<sup>12</sup>

Considerou-se um caso de LRA quando se encontravam cumpridos os critérios de diagnóstico definidos pela KDIGO (Tabela 1).<sup>20</sup> Para o diagnóstico de LRA segundo o critério de creatinina, foi considerado como basal o valor calculado segundo a fórmula *Mean Creatinine* ( $\mu\text{mol/L}$ )<sub>idade</sub> =  $-2,37330 - 12,91367 * \log_e(\text{idade}) + 23,93581 * (\text{idade})^{0,5}$ , sempre que a creatinina sérica se encontrava alterada logo na admissão.<sup>21,22</sup> Naquelas que desenvolveram LRA ao longo do internamento, foi considerado como basal o primeiro valor doseado após admissão. O doseamento de creatinina no laboratório do HP foi efetuado utilizando o método enzimático de química seca. Para avaliação da normalidade do valor encontrado à admissão, foram considerados intervalos de valores de creatinina ajustados ao grupo etário de cada criança.<sup>2</sup> O diagnóstico de LRA com base no critério do débito urinário foi apenas considerado quando possível a sua quantificação de forma fidedigna.

**Tabela 1.** Critérios KDIGO para definição e classificação de lesão renal aguda (Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 8.)

<b>Critérios KDIGO</b>	<b>Creatinina sérica</b>	<b>Débito Urinário</b>
<b>Definição * (sem grau)</b>	Aumento para $\geq 1,5$ vezes o valor basal, sendo conhecido ou presumido que tenha ocorrido nos sete dias anteriores; ou Aumento $\geq 0,3$ mg/dL ( $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ ) em 48h	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6-12h
<b>Grau 1</b>	Aumento para 1,5-1,9 vezes o valor basal ou Aumento $\geq 0,3$ mg/dL ( $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ )	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6-12h
<b>Grau 2</b>	Aumento para $\geq 2,0$ -2,9 vezes o valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h em período $\geq 12$ h
<b>Grau 3</b>	Aumento para $\geq 3,0$ vezes o valor basal ou $\geq 4,0$ mg/dL ( $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ ) ou Início de Terapêutica Renal de Substituição ou Diminuição da TFGe para $< 35$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> (se idade $< 18$ anos)	$< 0,3$ mL/kg/h em período $\geq 24$ h ou Anúria em período $\geq 12$ h

\*Para definição e classificação de lesão renal aguda basta a verificação de um critério, seja ele relativo a creatinina ou a débito urinário; classifica-se segundo o maior grau verificado. TFGe, Taxa de Filtração Glomerular estimada.

Definiram-se três grupos etários: idade inferior a 12 meses; igual ou superior a 12 meses e inferior a seis anos; igual ou superior a seis anos e inferior a 18 anos. O grupo com idade inferior a 12 meses foi dividido em dois subgrupos: recém-nascidos (com idade inferior a 28 dias) e lactentes (dos 28 dias até aos 12 meses).

Foram colhidos dados demográficos (idade, sexo, biometria), principais diagnósticos na admissão e diagnósticos associados, como presença de traumatismo grave, choque, falência multiorgânica, rabdomiólise ou infecção nosocomial; comorbilidades; principais técnicas invasivas utilizadas, como ventilação mecânica invasiva, tal como a duração desta quantificada em dias livres de ventilação;<sup>23</sup> realização de cirurgia durante o internamento;

terapêutica, nomeadamente uso de inotrópicos, diuréticos e fármacos nefrotóxicos; o valor do PIM-3 (*Paediatric Index of Mortality 3*);<sup>24</sup> dados analíticos (creatinina, ureia, proteína C-reativa, procalcitonina, hemograma, análise sumária de urina) e dados clínicos de forma diária.

Nos casos de LRA, foi definido qual o tipo de lesão renal (pré-renal, renal intrínseca ou pós-renal), de acordo com: cálculo da excreção fracionada de sódio e da razão ureia/creatinina; estudo de parâmetros da análise sumária de urina; realização de ecografia renal e vesical para exclusão de uropatia obstrutiva.<sup>1,2</sup> Foi também registada a necessidade de terapêutica renal de substituição (TRS) e a recuperação da função renal. A recuperação da função renal foi classificada em total, parcial ou sem recuperação. A recuperação total foi definida quando foram atingidos valores normais de creatinina sérica, pressão arterial, débito urinário e análise sumária de urina na alta do CIPE; a ausência de recuperação, quando houve manutenção ou agravamento dos mesmos parâmetros no momento da alta ou falecimento; a recuperação parcial foi definida quando se verificou melhoria dos parâmetros relativamente ao grau mais elevado demonstrado pela criança sem, no entanto, existir normalização. Foi considerada hipertensão arterial a presença, no dia da alta, de uma pressão arterial superior ao percentil 95 para o sexo, idade, comprimento/estatura e peso.<sup>1,25</sup>

### **Análise estatística**

Para determinar se existia distribuição normal para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov (se número da amostra  $\geq 25$ ) ou o teste de Shapiro-Wilk (se número da amostra  $< 25$ ). Nas variáveis em que não se verificou a distribuição normal foram representadas medianas e os percentis 25 e 75.

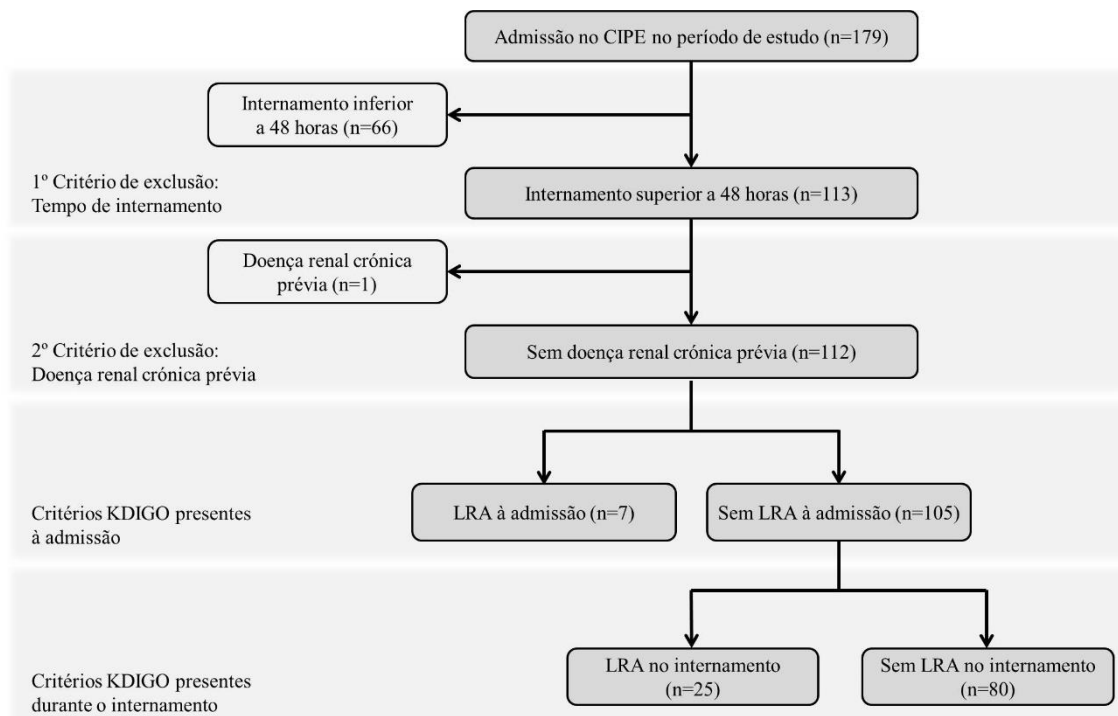
As variáveis qualitativas foram descritas por frequência absoluta e relativa.

A associação entre variáveis qualitativas foi efetuada recorrendo a testes do Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fisher, conforme adequado. Para comparação de variáveis quantitativas foi aplicado o teste de Mann-Whitney *U*. Foi também realizada uma regressão logística, de forma a apurar fatores de risco independentes para ocorrência de LRA.

O nível de significância utilizado foi 0,05. A análise foi efetuada recorrendo ao programa IBM SPSS *Statistics* 22.

## Resultados

Durante o período de estudo (seis meses) verificaram-se 179 admissões no CIPE, das quais 66 foram excluídas da análise por internamento inferior a 48 horas e uma por doença renal crónica prévia (Figura 1). Das 112 crianças consideradas, sete (6,3%) apresentaram LRA no dia da admissão e 25 (22,3%) desenvolveram LRA durante o internamento, o que determinou uma incidência total de 28,6% (286/1000 admissões).

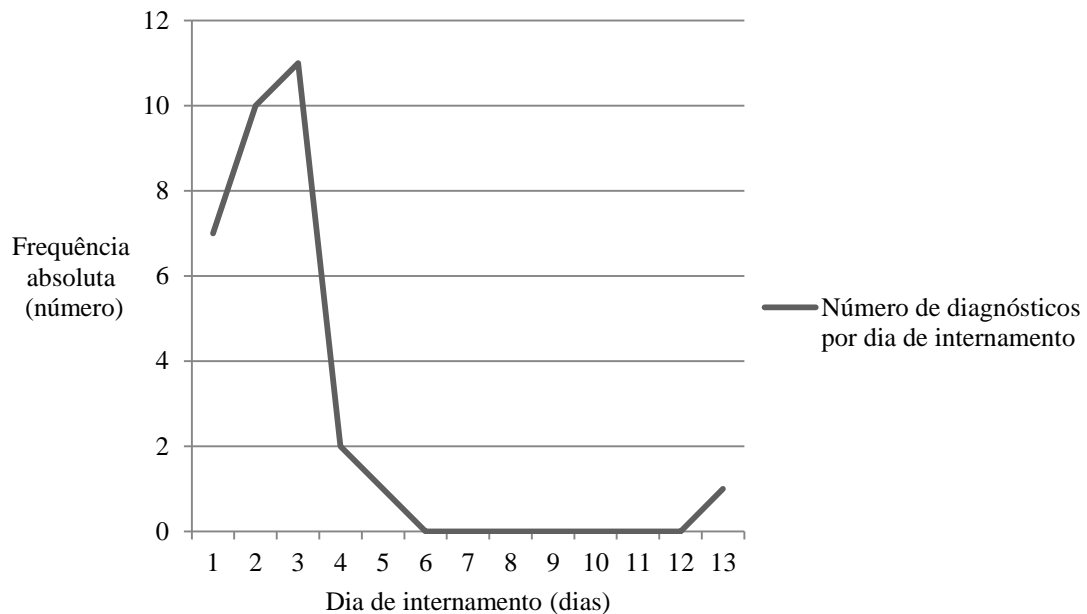


**Figura 1.** Fluxograma representando a aplicação dos critérios de exclusão e dos critérios KDIGO para diagnóstico de LRA às crianças admitidas no CIPE entre 1 de julho e 31 de dezembro de 2017.

CIPE, Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos; KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; LRA, Lesão Renal Aguda; n, número.

A incidência de LRA foi de 24,5% entre os recém-nascidos, 15,0% entre os lactentes, 37,5% na faixa etária dos 12 meses aos seis anos e 40,0% dos seis aos 18 anos. A caracterização da LRA por grupos etários encontra-se descrita na Tabela 2.

O diagnóstico de LRA ocorreu em 50,0% dos casos até ao segundo dia de internamento e em 75,0% dos casos até ao terceiro dia (Figura 2).



**Figura 2.** Número de diagnósticos de lesão renal aguda por dia de internamento.

Relativamente à etiologia da LRA, em 56,3% dos casos a causa foi pré-renal, em 15,6% lesão renal intrínseca e não se registaram casos de etiologia pós-renal. Não foi possível estabelecer adequadamente a etiologia em 28,1% dos casos (Tabela 2).

Quanto ao grau KDIGO avaliado no momento do diagnóstico, a amostra distribuiu-se por graus da seguinte forma: 1 em 78,1% dos casos, 2 em 15,6% e 3 em 6,3%. O máximo apresentado foi o grau 2 em 28,1% dos casos e o 3 em 21,9%.

Foram diagnosticados 19 casos (59,4%) pelo critério de creatinina, 22 (68,8%) pelo débito urinário e nove (28,1%) apresentaram ambos os critérios. O critério de débito urinário verificou-se isoladamente em 50,0% dos casos de grau 1, em 44,0% dos casos de grau 2 e em 14,3% dos casos de grau 3.



**Tabela 2.** Caracterização da lesão renal aguda por grupos etários.

Grupo		Recém-nascidos (n=12)	Lactentes (n=3)	12 meses – 6 anos (n=3)	6 – 18 anos (n=14)	Total (n=32)
<b>Dia do diagnóstico [mediana (P25-P75)]</b>		2 (1,25-3)	3 (3-3)	3 (1-3)	2 (2-3)	2 (2-3)
<b>Critério verificado [n (%)]</b>	Creatinina sérica	9 (75,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	6 (42,9)	19 (59,4)
	Débito urinário	8 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	11 (78,6)	22 (68,8)
	Ambos	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	3 (21,4)	9 (28,1)
<b>Etiologia [n (%)]</b>	Pré-renal	4 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	9 (64,3)	18 (56,3)
	Intrínseca	4 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (15,6)
	Pós-renal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Indeterminada	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (35,7)	9 (28,1)
<b>KDIGO ao diagnóstico [n (%)]</b>	Grau 1	8 (66,7)	2 (66,7)	3 (100,0)	12 (85,7)	25 (78,1)
	Grau 2	2 (16,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	5 (15,6)
	Grau 3	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,3)
<b>KDIGO máximo [n (%)]</b>	Grau 1	6 (50,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	7 (50,0)	16 (50,0)
	Grau 2	2 (16,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	5 (35,7)	9 (28,1)
	Grau 3	4 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	7 (21,9)
<b>Recuperação da função renal [n (%)]</b>	Sem recuperação	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (14,3)	5 (15,6)
	Parcial	4 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	9 (28,1)
	Total	6 (50,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	8 (57,1)	18 (56,3)

n, número; %, percentagem; P25, percentil 25; P75, percentil 75.

Relativamente à recuperação da função renal, esta foi total em 56,3% dos casos, parcial em 28,1% e não houve recuperação em 15,6%. O débito urinário foi o único critério verificado para o diagnóstico em 55,5% dos casos de recuperação parcial. A distribuição da recuperação da função renal pelos graus KDIGO 1, 2 e 3 encontra-se descrita na Tabela 3.

**Tabela 3.** Distribuição da recuperação da função renal por grau de lesão renal aguda.

		Grau KDIGO 1	Grau KDIGO 2	Grau KDIGO 3
<b>Recuperação da função renal</b>	Sem recuperação [n (%)]	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
	Recuperação parcial [n (%)]	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
	Recuperação total [n (%)]	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)

KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; n, número; %, percentagem.

No grupo das crianças com LRA o uso de TRS foi de 15,6% (cinco casos). Em todos eles foi usada a técnica de hemodiafiltração venovenosa contínua, com uma duração mediana de quatro dias (Percentil<sub>25</sub> 1,5 – Percentil<sub>75</sub> 5,5 dias). Todas as crianças que necessitaram de TRS apresentavam o grau KDIGO 3, das quais três não recuperaram a função renal, uma recuperou parcialmente e outra totalmente.

Verificaram-se seis óbitos (5,4%) no período considerado, em que cinco apresentavam LRA. O grau KDIGO das crianças que faleceram com LRA foi o grau 1 num caso e o 3 em quatro casos. Em todos os casos com LRA, a morte foi causada por choque, em contexto de falência multiorgânica em quatro casos (80,0%). O choque foi séptico em dois casos (40,0%), cardiogénico em dois (40,0%) e hipovolémico num caso (20,0%).

Um PIM-3 mais elevado à admissão, traumatismo grave, presença de choque, hemorragia, necessidade de suporte inotrópico, ventilação mecânica invasiva e duração mais prolongada de ventilação foram, de forma significativa, mais frequentes nas crianças que desenvolveram LRA (Tabela 4).

No que diz respeito ao uso de fármacos diuréticos, este foi também mais frequente no grupo de crianças com LRA. O uso de fármacos nefrotóxicos não se relacionou, na nossa amostra, com ocorrência mais frequente de LRA (Tabela 4).

**Tabela 4.** Comparação entre as características do grupo com LRA e do grupo sem LRA.

	<b>Com LRA (n=32)</b>	<b>Sem LRA (n=80)</b>	<b>p</b>	
<b>Idade (meses)</b> [mediana (P25-P75)]	19,5 (0,15-147)	1,1 (0,13-122,7)	0,315 <sup>a</sup>	
<b>Recém-nascidos (%)</b>	37,5	47,5	0,336 <sup>b</sup>	
<b>Sexo masculino (%)</b>	53,1	57,5	0,673 <sup>b</sup>	
<b>PIM-3 [mediana (P25-P75)]</b>	5,3 (2,6-13,1)	1,8 (1,1-5,7)	0,005 <sup>*a</sup>	
<b>Duração do internamento (dias)</b> [mediana (P25-P75)]	9 (4,4-15,8)	6 (4-10,75)	0,214 <sup>a</sup>	
<b>Ventilação Invasiva (%)</b>	84,4	41,3	<0,001 <sup>*b</sup>	
<b>Dias livres de ventilação (dias)</b> [mediana (P25-P75)]	24 (18,5-27)	28 (26-28)	<0,001 <sup>*a</sup>	
<b>Inotrópicos (%)</b>	71,9	15	<0,001 <sup>*b</sup>	
<b>Cirurgia (%)</b>	56,3	41,3	0,150 <sup>b</sup>	
<b>Infeção Nosocomial (%)</b>	34,4	36,3	0,852 <sup>b</sup>	
<b>Traumatismo grave (%)</b>	25	6,3	0,009 <sup>*#</sup>	
<b>Choque (%)</b>	43,8	6,3	<0,001 <sup>*b</sup>	
<b>Trombocitopenia (%)</b>	18,8	8,8	0,189 <sup>#</sup>	
<b>Hemorragia (%)</b>	15,6	3,8	0,041 <sup>*#</sup>	
<b>Fármacos Nefrotóxicos (%)</b>	93,8	85	0,343 <sup>#</sup>	
<b>Fármacos Diuréticos (%)</b>	90,6	36,3	<0,001 <sup>*b</sup>	
<b>Proveniência (%)</b>	Internamento/BO	81,3	82,5	0,876 <sup>b</sup>
	Domicílio	18,8	17,5	
<b>Diagnóstico de admissão (%)</b>	Cardiorrespiratório	37,5	42,5	0,458 <sup>b</sup>
	Digestivo	18,8	28,8	
	Neurológico	21,9	15	
	Outros	21,9	13,8	
<b>Doença crónica prévia</b>	59,4	57,5	0,856 <sup>b</sup>	
<b>Óbitos (%)</b>	15,6	1,3	0,007 <sup>*#</sup>	

\*Valor p <0,05; #, Teste exato de Fisher; <sup>a</sup>, Teste de Mann-Whitney U; <sup>b</sup>, Teste de  $\chi^2$ ; BO, Bloco operatório; LRA, Lesão renal aguda; P25, percentil 25; P75, percentil 75.

A taxa de mortalidade foi 15,6% nas crianças com LRA e 1,3% nas crianças sem LRA (p=0,007). No grupo de crianças com LRA, a ocorrência de choque (p=0,01) ou falência multiorgânica (p=0,002) foram significativamente mais frequentes naquelas que faleceram (Tabela 5).

**Tabela 5.** Fatores de risco para mortalidade no grupo de crianças com lesão renal aguda.

	Óbitos (n=5)	Sobreviventes (n=27)	p	
<b>Idade (meses)</b> [mediana (P25-P75)]	21,8 (0,2-120,2)	17,2 (0,07-162,9)	0,920 <sup>#</sup>	
<b>Recém-nascidos (%)</b>	40,0	37,0	1 <sup>#</sup>	
<b>Duração do internamento (dias)</b> [mediana (P25-P75)]	4 (2-8,5)	10 (5-16)	0,06 <sup>#</sup>	
<b>PIM-3 [mediana (P25-P75)]</b>	18,9 (7-57,1)	4,3 (2,4-9,4)	0,026 <sup>*#</sup>	
<b>Choque (%)</b>	100,0	33,3	0,01 <sup>*#</sup>	
<b>FMO (%)</b>	80,0	7,4	0,002 <sup>*#</sup>	
<b>Traumatismo (%)</b>	0,0	29,6	0,296 <sup>#</sup>	
<b>Infeção (%)</b>	60,0	29,6	0,310 <sup>#</sup>	
<b>Cirurgia (%)</b>	40,0	59,3	0,631 <sup>#</sup>	
<b>Inotrópicos (%)</b>	80,0	70,4	1 <sup>#</sup>	
<b>Ventilação (%)</b>	80,0	85,2	1 <sup>#</sup>	
<b>Proveniência (%)</b>	Internamento/BO	80,0	81,5	1 <sup>#</sup>
	Domicílio	20,0	18,5	
<b>Diagnóstico de admissão (%)</b>	Cardiorrespiratório	80,0	29,6	0,201 <sup>#</sup>
	Digestivo	20,0	18,5	
	Neurológico	0,0	25,9	
	Outros	0,0	25,9	
<b>Doença crônica prévia (%)</b>	80,0	55,6	0,625 <sup>#</sup>	

\*Valor p <0,05; #, Teste exato de Fisher; n, número; %, percentagem; BO, Bloco operatório; FMO, Falência multiorgânica; P25, percentil 25; P75, percentil 75.

A aplicação de um modelo de regressão logística revelou que a presença de choque, o uso de inotrópicos e a necessidade de ventilação mecânica invasiva foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de LRA (Tabela 6). A ocorrência de LRA foi explicada em 46,3% por estes fatores. Verificou-se um bom ajuste do modelo segundo o teste de Hosmer e Lemeshow (p> 0,05). Não foram incluídos no modelo o PIM-3 e a hemorragia, uma vez que diminuíam a percentagem de explicação do modelo.

**Tabela 6.** Modelo de regressão logística com as variáveis estatisticamente significativas para a ocorrência de lesão renal aguda.

	<b>p</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
<b>Ventilação invasiva</b>	0,028*	4,531	1,177 – 17,441
<b>Suporte inotrópico</b>	0,043*	3,698	1,041 – 13,134
<b>Choque</b>	0,043*	4,722	1,049 – 21,267

\*Valor p <0,05; OR, *Odds Ratio*.

## Discussão

Os resultados deste trabalho confirmaram a elevada incidência de LRA em cuidados intensivos pediátricos, bem como a sua etiologia multifatorial e a sua complexidade. Estas características estão associadas a morbimortalidade considerável numa população que, pela sua situação clínica, é mais suscetível, requerendo um cuidado particular no seu seguimento.<sup>26</sup>

A LRA ocorreu em 28,6% dos internamentos no CIPE. Não havendo em Portugal estudos semelhantes, que possam criar um comparador ajustado às características da população nacional, a única comparação possível é com a literatura internacional, em que os dados variam consideravelmente de estudo para estudo. Esta diferença pode ser explicada pela dificuldade na uniformização dos critérios de diagnóstico,<sup>4</sup> assim como pelas diferenças entre as características dos vários serviços de cuidados intensivos pediátricos, impedindo a comparação de forma fidedigna. Considerando unicamente estudos que aplicaram a classificação KDIGO, assim como utilizando tanto o critério de débito urinário como o da creatinina sérica, a incidência verificada no nosso trabalho é inferior à que é descrita por outros autores, entre 37,4% e 47,0%.<sup>8,27,28</sup> No entanto, a classificação adotada não é a única influência para o diagnóstico. As definições de LRA baseiam-se na elevação do valor de creatinina sérica a partir de um valor basal e na redução do débito urinário, ambos difíceis de estimar e avaliar na população pediátrica, particularmente em recém-nascidos. Estão em estudo critérios de diagnóstico adaptados a este grupo etário.<sup>7</sup> No que diz respeito à creatinina basal, esta nem sempre está disponível na população pediátrica e o seu cálculo depende do critério usado para tal, gerando vieses na análise dos dados e discrepâncias importantes entre os resultados reportados.<sup>5,6,29-31</sup> Além disto, alguns trabalhos não excluem crianças com lesão renal prévia, com maior suscetibilidade para agravamento agudo, como salientado em trabalhos anteriores,<sup>18</sup> dificultando ainda mais a comparação entre estudos.

A análise demográfica dos grupos com e sem LRA não revelou diferenças significativas em relação à idade ou ao sexo, contrariando o que foi observado em outros trabalhos, que verificaram uma maior frequência de LRA no sexo masculino<sup>19,32</sup> e em idades mais baixas.<sup>7,33</sup> Não se verificaram igualmente diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à proveniência, motivo de internamento, presença de doença crónica prévia e tempo de internamento. Este último parâmetro, previamente descrito como estando aumentado nas crianças com LRA,<sup>4,27</sup> foi também superior na nossa amostra, porém, sem alcançar significado estatístico. A LRA, nesta amostra, ocorreu maioritariamente até ao segundo dia de internamento, o que se assemelhou ao verificado por outros autores, que concluíram que a LRA complica os internamentos maioritariamente até ao sétimo dia,<sup>13</sup> sendo a maioria diagnosticada nas primeiras 72 horas.<sup>6,9,26,34-36</sup>

Relativamente ao grau KDIGO no momento do diagnóstico, verificámos que 78,1% dos casos apresentavam o grau 1 e apenas 21,9% alcançaram o grau 3, o que contrasta com os resultados apresentados por um estudo retrospectivo realizado previamente neste hospital, com base em registos eletrónicos, que revelou que 80,0% das crianças tiveram o grau 3 da classificação AKIN.<sup>22</sup> Os autores deste trabalho já haviam salientado que a elevada proporção de casos graves poderia dever-se ao facto de a LRA só ser identificada e codificada como tal em situações de maior gravidade. Apesar de não ser totalmente correta a comparação direta entre as classificações, os resultados do nosso trabalho favorecem a importância da aplicação dos critérios e da realização de estudos de forma prospetiva, permitindo maior sensibilidade para a identificação da patologia.

No que diz respeito ao diagnóstico, este trabalho reforça a importância de utilizar como critério tanto a creatinina sérica como o débito urinário, de acordo com o que foi previamente descrito.<sup>8</sup> O critério de débito urinário incluído em qualquer uma das três classificações de LRA foi extrapolado para a população pediátrica a partir de estudos em adultos, persistindo a

necessidade de uma correta adaptação.<sup>28</sup> Miklaszewska *et al.*<sup>5</sup> sugeriram que esta necessidade de adaptação se manifesta especialmente nas crianças com menos de um ano de idade, mas que a oligúria poderá ter um impacto importante no prognóstico; este último aspeto foi corroborado por Kari *et al.*<sup>27</sup> Com efeito, o débito urinário, não utilizado como critério em muitos estudos prévios pela dificuldade de quantificação, pode permitir maior sensibilidade diagnóstica<sup>13</sup> e, de acordo com os resultados do nosso trabalho, foi o critério exclusivamente apresentado por alguns casos de grau KDIGO 2 e 3, assim como por um grande número de crianças com recuperação apenas parcial da função renal. Foi previamente descrito na literatura, ainda que em estudos em adultos, que a oligúria, quando presente, permite o diagnóstico de LRA antes do aumento da creatinina sérica,<sup>8</sup> que poderá ser mais tardia ou até nem se manifestar em algumas situações, nomeadamente, em crianças desnutridas, com massas musculares pobres, ou até por um efeito de diluição relacionado com a expansão do volume.<sup>9</sup> Assim, apesar da necessidade de melhores definições e adaptações à heterogeneidade da população pediátrica, o débito urinário deverá ser encarado como um critério diagnóstico relevante para LRA, a par com a creatinina, com possibilidade de progressão para graus elevados e recuperações incompletas e, portanto, com a mesma necessidade de monitorização cuidada a curto e longo prazo.

Quanto à recuperação da função renal verificada na nossa amostra, ela foi total em mais de metade dos casos, associando-se maioritariamente a graus KDIGO 1 e 2; já nos casos em que não houve recuperação, a maioria apresentou grau KDIGO 3. Cinco das sete crianças com grau KDIGO 3 necessitaram de TRS, tendo três delas falecido. Maior gravidade da LRA, traduzida por um grau superior, correspondeu no nosso estudo a um maior número de casos de necessidade de TRS, ausência de recuperação da função renal e morte, estando de acordo com o que foi previamente descrito na literatura.<sup>4,19</sup> Sobre a associação da LRA a maior mortalidade, Sutherland *et al.*<sup>4</sup> descreveram previamente que esta associação em cuidados



intensivos pediátricos permanece para qualquer gravidade de LRA, mas que gravidade mais elevada se associa a mortalidade superior. No mesmo trabalho, sugeriram também que a LRA pode constituir duas entidades relativamente distintas dentro e fora dos cuidados intensivos pediátricos, nos quais coexistem geralmente mais fatores para mortalidade, podendo graus menores de LRA associar-se a piores desfechos. A mortalidade em contexto de LRA é atribuída à existência de um grupo de doentes mais grave,<sup>19</sup> frequentemente em contexto de FMO, com maior risco e, portanto, com um índice PIM-3 superior, mais do que a uma associação inequívoca com a LRA.<sup>33</sup> Este dado pode justificar a associação verificada no nosso trabalho entre o estado de choque hemodinâmico, a FMO e a mortalidade entre as crianças com LRA. Esta entidade, não tendo constituído diretamente a causa da morte nos nossos doentes, poderá ter sido simultaneamente consequência do choque, verificado em todos os casos de óbito, e parte integrante da FMO, podendo ter contribuído para complicar a situação clínica e facilitado um pior desfecho.

Os fatores associados ao desenvolvimento de LRA foram em tudo semelhantes aos mencionados em outros estudos, nomeadamente os que revelaram ser independentes: necessidade de ventilação mecânica invasiva,<sup>5</sup> uso de inotrópicos<sup>19</sup> e choque.<sup>37</sup> Uma possível explicação transversal a todos estes fatores é o facto de todos eles se associarem a casos de maior gravidade, requerendo maior número de terapêuticas e técnicas de suporte, com maior associação ao desenvolvimento de LRA.

A ventilação invasiva já anteriormente havia sido descrita como fator de risco para LRA, que se associa também a períodos superiores de ventilação.<sup>5,6</sup> Uma possível explicação para este facto, ainda que hipotética, sugerida por van den Akker *et al.*<sup>38</sup> num estudo em adultos, atribui este aumento do risco a mecanismos hemodinâmicos e vasoconstrição renal seletiva, inerente a estimulação simpática induzida pela ventilação. No nosso trabalho a ventilação associou-se independentemente a um risco 4,5 vezes superior de desenvolver LRA. Foi

quantificada, mais do que pela sua duração absoluta, recorrendo ao cálculo dos dias livres de ventilação, de modo a possibilitar a comparação entre intervalos distintos; apesar deste indicador não ter permanecido como independente na regressão logística, no grupo com LRA verificou-se um número significativamente menor de dias livres de ventilação.

A relação entre o suporte inotrópico e a LRA, apesar de bem documentada, permanece sujeita a debate. Vários estudos mostraram o suporte inotrópico como fator de risco para LRA, à semelhança do que foi por nós encontrado.<sup>33,36</sup> Eles são geralmente utilizados para tratamento de hipotensão sistémica refratária à fluidoterapia,<sup>39</sup> no entanto, exercem também efeitos sobre a vasculatura renal, ainda que este efeito não esteja totalmente esclarecido.<sup>40,41</sup> A própria instabilidade hemodinâmica, que leva à introdução do inotrópico, condiciona hipoperfusão renal, conduzindo a lesão renal pré-renal, frequentemente em contexto de choque, hemorragia ou FMO; pode, portanto, ter um papel preponderante para o desenvolvimento de LRA, dificultando a apreciação da ação dos inotrópicos em si.<sup>36</sup>

Quanto ao traumatismo, hemorragia e choque, estes fatores parecem associar-se também à instabilidade hemodinâmica, hipóxia, estado inflamatório subjacente e rabdomiólise inerente a estes estados, segundo o que é apontado por Haines *et al.*<sup>42</sup> Vários outros autores identificaram previamente o traumatismo e choque como fatores de risco para LRA.<sup>6,19,33</sup> O choque revelou ser, na nossa amostra, um fator independente para LRA, aumentando 4,7 vezes o risco de desenvolver esta condição.

A associação de LRA ao uso de fármacos diuréticos, por sua vez, requer cautela na interpretação, uma vez que em muitas situações eles são usados inicialmente para avaliar a resposta diurética em doentes oligúricos. Apesar de constituírem fármacos com potencial de nefrotoxicidade, são frequentemente necessários para melhorar o débito urinário da criança, não sendo possível esclarecer o seu efeito como terapêutica ou como fator agressor, como

indicado por Bonazza *et al.*<sup>11</sup> A aparente ausência de associação de LRA a outros fármacos nefrotóxicos, apesar de surpreendente, pode dever-se à ponderação na introdução destes fármacos e a um bom ajuste de dose, permitindo uma intervenção mais segura.<sup>18</sup>

Surgem cada vez mais evidências sobre o benefício de utilizar biomarcadores mais precoces e sensíveis para o diagnóstico de LRA. Uma vez que a elevação dos valores de creatinina sérica depende da idade e da massa muscular da criança, entre outros, este marcador pode sobrestimar a função renal ou, por outro lado, estar alterado nos cuidados intensivos por razões inerentes à situação clínica da criança. Sabe-se igualmente que diminuições abruptas do valor de creatinina sérica podem também ocorrer em casos de disfunção renal, por aumento da secreção tubular, numa tentativa de compensar a redução da filtração,<sup>29</sup> impedindo o diagnóstico segundo os critérios atualmente utilizados.

Assim, novas moléculas começam a assumir o papel de substituição dos marcadores clássicos para o diagnóstico de LRA. Tanto a Cistatina C como a NGAL mostraram antecipar o diagnóstico de LRA em 24 a 48 horas,<sup>29,43</sup> podendo esta diferença ser crucial para a intervenção terapêutica atempada. Mais estudos são necessários para permitir a introdução destes marcadores na prática clínica.<sup>28</sup>

O presente estudo apresenta diversas limitações que poderão ser ultrapassadas em investigações posteriores, nomeadamente a pequena dimensão da amostra. A realização de um estudo multicêntrico de maiores dimensões, incluindo várias unidades de cuidados intensivos pediátricos em vários hospitais do país, poderá permitir melhor caracterização da patologia e a confirmação dos resultados obtidos. Por outro lado, tendo em conta os resultados, poderá ter interesse um registo mais detalhado para melhorar o poder discriminativo dos fatores de risco encontrados, nomeadamente no que diz respeito à sua relação temporal com o

desenvolvimento da LRA, no caso do suporte inotrópico e ventilação invasiva, assim como a posologia utilizada, no caso dos fármacos.

Um dos pontos fortes deste trabalho é o facto de ser, tanto quanto é do nosso conhecimento, o primeiro estudo sobre LRA em cuidados intensivos pediátricos, com colheita prospetiva de dados, realizado a nível nacional. Embora com algumas limitações e aspetos passíveis de melhoria, o presente estudo pretende ser uma análise preliminar que oriente futuras investigações.

## **Conclusão**

A LRA é uma complicação frequente nos internamentos em cuidados intensivos pediátricos, ocorrendo em cerca de um quarto das admissões, maioritariamente até ao segundo dia de internamento.

A aplicação de definições validadas de LRA pode melhorar a sensibilidade do diagnóstico, tendo tanto o critério de creatinina como o de débito urinário importância para um diagnóstico precoce.

Vários fatores podem concorrer para o desenvolvimento de LRA durante o internamento, mas a presença de choque, a necessidade de ventilação invasiva e o suporte inotrópico são fatores de risco que devem aumentar a suspeita e levar a uma monitorização mais cuidada. A presença de choque revelou ser um fator de risco para mortalidade neste grupo de crianças.

A identificação de fatores de risco deve levar a uma monitorização clínica cuidadosa para diagnóstico e tratamento atempados, permitindo melhorar o prognóstico.

## **Agradecimentos**

Agradeço de modo particular à Dra. Andrea Dias pela orientação deste trabalho e pela disponibilidade e dedicação manifestadas ao longo do mesmo.

Agradeço à Professora Doutora Guiomar Oliveira pela coorientação e revisão científica do presente trabalho.

Agradeço ao Dr. João Martins pelo auxílio na recolha dos dados e no decurso do restante trabalho.

Agradeço à Dra. Margarida Marques pelo importante apoio no tratamento estatístico dos dados.

Agradeço aos meus pais, irmã, ao Pedro e aos amigos de sempre, cujo carinho e apoio foi fundamental para a realização deste trabalho.

## Bibliografia

1. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. 2016. 2539–43 p.
2. Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. 5th ed. 2015.
3. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, VandeWalle J. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in children, a single center study. *Acta Clin Belg.* 2017;3286(March):1–8.
4. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr;10(4):554–61.
5. Miklaszewska M, Korohoda P, Sobczak A, Horbaczewska A, Filipiak A, Zachwieja K, et al. Acute kidney injury in a single pediatric intensive care unit in Poland: A retrospective study. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(1):28–39.
6. 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(3):R146.
7. Marin T, Derossett B, Bhatia J. Urinary Biomarkers to Predict Neonatal Acute Kidney Injury. *J Perinat Neonat Nurs.* 2018;0(0):1–9.
8. Koeze J, Keus F, Dieperink W, Van der Horst ICC, Zijlstra JG, Van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–9.

9. Nelson Sanchez-Pinto L, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association between progression and improvement of acute kidney injury and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):703–10.
10. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier CR. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):145–51.
11. Bonazza S, Bresee LC, Kraft T, Ross BC, Dersch-Mills D. Frequency of and Risk Factors for Acute Kidney Injury Associated With Vancomycin Use in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(6):486–93.
12. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(3):933–9.
13. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11–20.
14. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):1886–903.
15. Mussap M, Noto A, Fanos V, Van Den Anker JN. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
16. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008 May;73(9):1008–16.
17. Basu RK, Wheeler DS. Approaches to the Management of Acute Kidney Injury in



- Children. *Recent Pat Biomark*. 2011;1(1):49–59.
18. Serna-Higueta LM, Nieto-Ríos JF, Contreras-Saldarriaga JE, Escobar-Cataño JF, Gómez-Ramírez LA, Montoya-Giraldo JD, et al. Risk factors for acute kidney injury in a pediatric intensive care unit: a retrospective cohort study. *Medwave*. 2017 Apr 27;17(3):e6940.
  19. Gupta S, Sengar GS, Meti PK, Lahoti A, Beniwal M, Kumawat M. Acute kidney injury in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, risk factors, and outcome. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Sep;20(9):526–9.
  20. 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.
  21. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: Assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54(3):559–66.
  22. Mendes da Silva C, do Carmo C, Pinto C, Januário G. Acute kidney injury in children at a Portuguese tertiary care center. Mestrado [dissertação]. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; 2015.
  23. Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1772–7.
  24. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, et al. Paediatric index of mortality 3: An updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):673–81.

25. 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(2):555–76.
26. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):339–47.
27. Kari JA, Alhasan KA, Shalaby MA, Khathlan N, Safdar OY, Al Rezgan SA, et al. Outcome of pediatric acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2017;1–6.
28. Palermo J, Dart AB, De Mello A, Devarajan P, Gottesman R, Garcia Guerra G, et al. Biomarkers for Early Acute Kidney Injury Diagnosis and Severity Prediction: A Pilot Multicenter Canadian Study of Children Admitted to the ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(6):e235–44.
29. Zappitelli M. Epidemiology and Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2008;28(5):436–46.
30. 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(4):948–54.
31. Hessey E, Ali R, Dorais M, Morissette G, Pizzi M, Rink N, et al. Evaluation of height-dependent and height-independent methods of estimating baseline serum creatinine in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(10):1953–62.
32. Ghobrial EE, Elhouchi SZ, Eltatawy SS, Beshara LO. Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury in Newborns. 2018;29(1):81–7.

33. Mehta P, Sinha A, Sami A, Hari P, Kalaivani M, Gulati A, et al. Incidence of acute kidney injury in hospitalized children. *Indian Pediatr.* 2012;49(7):537–42.
34. Sanchez-Pinto LN, Khemani RG. Development of a Prediction Model of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Using Electronic Health Record Data. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(6):508–15.
35. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028–35.
36. Soler YA, Nives-Plaza M, Prieto M, Jesús RG-D, Suárez-Riviera M. pRIFLE (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(4):e189–95.
37. Krishnamurthy S, Narayanan P, Prabha S, Mondal N, Mahadevan S, Srinivasan S, et al. Clinical profile of acute kidney injury in a pediatric intensive care unit from Southern India: A prospective observational study. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17(4):207–13.
38. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld JAB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R98–39.
39. Hsu CW, Symons JM. Acute kidney injury: Can we improve prognosis? *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2401–12.
40. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(SUPPL. 4):179–86.

41. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, Eckardt K-U. “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(9):1669–74.
42. Haines RW, Lin S-P, Hewson R, Kirwan CJ, Torrance HD, O’Dwyer MJ, et al. Acute Kidney Injury in Trauma Patients Admitted to Critical Care: Development and Validation of a Diagnostic Prediction Model. *Sci Rep.* 2018;8(1):3665.
43. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241 89–94. 2008;38(1):46–54.