

Desvendando a Sepsé com Foco Urinário na Pediatria: Uma Revisão de Escopo

Unraveling Urinary Sepsis in Pediatrics: A Scope Review

Desentrañando la Sepsis Urinaria en Pediatría: Una Revisión de Scope

RESUMO

Objetivo: Mapear os principais indicadores clínicos e laboratoriais relacionados à urosepsé pediátrica, contribuindo para a prática baseada em evidências. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo, a qual apropriou-se das bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – MEDLINE/PubMed, Cochrane, LILACS, BDENF e Embase, com intervalo temporal de 2020 a 2025, em qualquer idioma. Foram excluídos os artigos repetidos e aqueles cujo a temática não era compatível com os do objetivo do trabalho. **Resultados:** Dos 641 artigos identificados inicialmente, 17 foram selecionados após triagem detalhada. A maioria dos estudos era de coorte e apresentava nível de evidência IV. Os critérios KDIGO foram amplamente utilizados para diagnóstico de insuficiência renal aguda, um dos principais desfechos associados à urosepsé. Biomarcadores como uCXCL10 e DKK3 urinária mostraram-se promissores na predição de IRA séptica e mortalidade em crianças gravemente doentes. **Conclusão:** A gravidade da IRA é determinada pela alteração na creatinina sérica e débito urinário, sendo essencial o diagnóstico precoce para melhorar o prognóstico. Além disso, estratégias como atenuação da sobrecarga hídrica precoce e uso de biomarcadores podem auxiliar na redução da mortalidade. Reforça-se a importância da abordagem multidisciplinar no manejo da urosepsé pediátrica e sugere que avanços na classificação e identificação precoce de biomarcadores podem contribuir significativamente para melhores resultados clínicos.

DESCRIPTORES: Sepsé. Pediatria. Infecções Urinárias.

ABSTRACT

Objective: To map the main clinical and laboratory indicators related to pediatric urosepsis, contributing to evidence-based practice. **Methods:** A scoping review was conducted using five databases (MEDLINE/PubMed, Cochrane, LILACS, BDENF, and Embase) covering studies from 2020 to 2025 in any language. Duplicate articles and those unrelated to the study's objective were excluded. **Results:** Out of 641 initially identified articles, 17 were selected after detailed screening. Most studies were cohort-based and had a level IV evidence rating. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria were widely used for diagnosing acute kidney injury (AKI), a key outcome associated with urosepsis. Biomarkers such as urinary uCXCL10 and DKK3 showed promise in predicting septic AKI and mortality in critically ill children. **Conclusion:** AKI severity is determined by changes in serum creatinine levels and urine output, emphasizing the importance of early diagnosis for better prognosis. Strategies like early fluid overload management and biomarker utilization can help reduce mortality. The study highlights the importance of a multidisciplinary approach in managing pediatric urosepsis and suggests that advancements in biomarker identification could significantly improve clinical outcomes.

DESCRIPTORS: Sepsis. Pediatrics. Urinary Tract Infections.

RESUMEN

Objetivo: Mapear los principales indicadores clínicos y de laboratorio relacionados con la sepsis urinaria pediátrica, contribuyendo a la práctica basada en la evidencia. **Métodos:** Se realizó una revisión exploratoria utilizando cinco bases de datos (MEDLINE/PubMed, Cochrane, LILACS, BDENF y Embase) que abarcaron estudios de 2020 a 2025 en cualquier idioma. Se excluyeron los artículos duplicados y aquellos no relacionados con el objetivo del estudio. **Resultados:** De los 641 artículos identificados inicialmente, 17 fueron seleccionados tras una revisión exhaustiva. La mayoría de los estudios se basaron en cohortes y obtuvieron una calificación de evidencia de nivel IV. Los criterios KDIGO (Kidney

Disease Improving Global Outcomes) se utilizaron ampliamente para el diagnóstico de la lesión renal aguda (LRA), un resultado clave asociado con la sepsis urinaria. Biomarcadores como uCXCL10 y DKK3 urinarios mostraron ser prometedores en la predicción de la LRA séptica y la mortalidad en niños en estado crítico. **Conclusión:** La gravedad de la IRA se determina por los cambios en los niveles séricos de creatinina y la diuresis, lo que resalta la importancia del diagnóstico precoz para un mejor pronóstico. Estrategias como el manejo temprano de la sobrecarga hídrica y el uso de biomarcadores pueden ayudar a reducir la mortalidad. El estudio destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la sepsis urinaria pediátrica y sugiere que los avances en la identificación de biomarcadores podrían mejorar significativamente los resultados clínicos.

DESCRIPTORES: Sepsis. Pediatría. Infecciones del tracto urinario.

RECEBIDO EM: 11/06/2025 **APROVADO EM:** 02/07/2025

Como citar este artigo: Rezende LDA, Passos VG, Peçanha PM, Secchin RG, Assis LZA, Silva LG, Funabashi LMS. Desvendando a Sepse com Foco Urinário na Pediatria: Uma Revisão de Escopo. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2025 [acesso ano mês dia];15(97):15968-15983. Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2025v15i97p15968-15983



Lucas Dalvi Armond Rezende

Enfermeiro pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Mestrando em Medicina pela disciplina de Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Docente do Centro Universitário Salesiano, lotado no Colegiado de Enfermagem do Centro Universitário Salesiano, Vitória, ES – BR. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia), Departamento de Endocrinologia, Faculdade de Medicina – Rio de Janeiro, RJ – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-852X>



Victória Gabriel Passos

Graduanda em Medicina pela Faculdade Multivix. Vitória, ES – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-2872>



Pedro Massaroni Peçanha

Médico pela Universidade de Vassouras. Residência em Pediatria pelo Hospital Geral de Nova Iguaçu. Residência em Infectologia Pediátrica pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Mestre em Pesquisa aplicada à saúde da criança e da mulher pela FIOCRUZ. Vinculado ao departamento de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4151-5508>



Rafaela Gava Secchin

Graduanda em Medicina pela Faculdade Multivix. Vitória, ES – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8155-6230>



Lucas Zon Andrade de Assis

Médico pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vinculado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSCMSP), São Paulo, SP – Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0536-1633>



Marco Antônio Oliveira Brito

Graduanda em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, ES – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5711-0353>



Leonardo Gomes da Silva

Enfermeiro pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Mestre e Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Docente do Departamento de Medicina e Enfermagem da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, ES – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1820-8075>



Lavínya Moreira Silva Funabashi

Enfermeira pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residente pelo Programa de Residência em Enfermagem em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – BR.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-3143>

INTRODUÇÃO

As definições atualmente aceitas de sepsis, sepsis grave e choque séptico foram desenvolvidas para ajudar a identificar, tratar e estudar pacientes com infecções que apresentam maior risco de morbidade e mortalidade significativas.¹⁻³

Os focos da sepsis infantil podem ser os mais variados, incluindo faringoamigdalite, meningites, e infecções de trato urinário alto e baixo. O prognóstico geral da sepsis infantil é desfavorável quando diagnosticado tardiamente, e ao abordar especificamente a urosepsis infantil, o prognóstico não se torna mais favorável, com taxas de mortalidade relatadas de 20 a 40% para urosepsis grave.^{2,4}

A fisiopatologia da urosepsis infantil decorre da infecção levando à liberação de patógenos e padrões moleculares associados à patógenos e padrões moleculares associados a danos, que ligam-se a receptores de reconhecimento padrão na superfície de células de defesa, células endoteliais e uroteliais, com a capacidade de modular de maneira hiperreativa a resposta imune através de mediadores e biomarcadores pró e anti-inflamatórios, gerando desequilíbrio na homeostase e hemodinâmica da criança acometida.^{2,5}

Dessa forma, visando sua importância de prática clínica, o objetivo deste artigo é mapear os indicadores clínicos e laboratoriais, bem como as principais evidências da literatura acerca da urosepsis infantil, buscando contribuir para a prática baseada em evidência.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de escopo com alta conformidade com o JBI *Manual for Evidence Synthesis*, e a *declaração Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) foi utilizada para resumir o processo de seleção dos estudos e suas etapas.⁶⁻⁸ Esta revisão de escopo teve

o protocolo de pesquisa registrado no Open Science Framework (DOI 10.17605/OSF.IO/8EXS2)

Os nove passos para realização da revisão de escopo incluem: 1) elaboração da questão norteadora; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão de acordo com a questão norteadora; 3) planejamento da estratégia de busca, seleção dos artigos e apresentação dos resultados; 4) desenhar uma estratégia de busca clara e reprodutível; 5) selecionar os estudos; 6) realizar a extração dos dados; 7) avaliação da evidências; 8) apresentação das evidências reunidas; e 9) resumo dos resultados de acordo com os objetivos da revisão.^{7,9}

A estratégia de busca foi realizada no mês de Janeiro de 2023, em cinco base de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – MEDLINE/PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Base de dados de Enfermagem e Embase. A sigla PECO (*Population/Exposure/Comparison/Outcomes*), foi utilizada para elaborar a questão norteadora da pesquisa, considerando P = (Pacientes pediátricos com infecção no trato urinário), E = (Sintomas e alterações comuns ao quadro séptico), C = (Pacientes pediátricos com infecção no trato urinário sem sepsis) e O = (Prognóstico dos pacientes e conhecimento das principais alterações).^{10,11} Assim, a pergunta de pesquisa foi: “*Quais as evidências científicas disponíveis sobre os indicadores clínicos e laboratoriais para a sepsis com foco urinário em pacientes pediátricos?*”

O Mendeley - *Reference Management Software* foi usado para organizar e gerenciar os estudos encontrados nas bases de dados. A seleção dos estudos foi realizada por três pesquisadores de modo independente e duplo-cego, pelo aplicativo Rayyan™. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram empregados para obter combinações restritiva e aditiva, e combinar os *Descritores de*

Ciências em Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), sendo eles: “Sepsis” (“*Sepsis*”), “Infecção de Trato Urinário” (“*Urinary Tract Infections*”), “Pielonefrite” (“*Pyelonephritis*”), “Glomerulonefrite” (“*Glomerulonephritis*”), “Injúria Renal Aguda” (“*Acute Kidney Injury*”) e “Pediatria” (“*Pediatrics*”).

Crerios de elegibilidade

Foram incluídos todos os desenhos de estudos observacionais, experimentais, qualitativos, e revisões de literatura publicados, bem como estudos que abranjam a urosepsis pediátrica e infecções renais que evoluam para choque séptico/septicemia.

Em relação às exclusões, foram retirados preprints, e-books e artigos que abordam a população com idade maior ou igual à 18 anos. De acordo com o idioma dos artigos, foram selecionadas produções nos idiomas: inglês, português, espanhol e francês. Quanto ao critério temporal, foi realizado um corte temporal de 5 anos para a busca nas bases eletrônicas.

Seleção do estudo

Todos os arquivos examinados foram importados para o Mendeley - *Reference Management Software*, dessa forma, os estudos duplicados foram removidos. Três pesquisadores independentes pesquisaram e filtraram os registros por resumo e título por meio do aplicativo Rayyan™. Após a primeira triagem, os textos completos dos estudos recuperados foram avaliados para a inclusão ou exclusão, usando o mesmo aplicativo. Em caso de discordância entre os autores, foi consultado um quarto autor para realizar a escolha.⁶

Extração e síntese de dados

Três autores realizaram a extração de dados para cada estudo incluído com base em formulário já previamente publicado. Os dados extraídos incluíram: 1) tipo de estudo metodológico; 2) população, caso aplicável; 3) método de

recrutamento; 4) tempo de medição/acompanhamento; 5) principais achados; 6) relevância para prática clínica.¹¹⁻¹³

Avaliação dos estudos incluídos

O nível de evidência foi identificado de acordo com a hierarquia de evidência, sendo uma estratégia escolhida por ser amplamente utilizada e eficaz para classificar as evidências para revisões de literatura. Tal sistema é dividido em sete níveis hierárquicos, e nesta revisão consideramos os níveis I a III como fortes, IV a VI como moderados e VII como fracos, sendo eles: I - Revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos randomizados; II - Ensaio clínico controlado randomizado bem projetado; III - Ensaio clínico controlado bem projetado sem randomização; IV - Estudo de coorte, caso-controle, estudo transversal bem desenhado; V - Revisão sistemática de estudos qualitativos e estudos descritivos; VI - Único estudo descritivo ou qualitativo; VII - Opinião de autoridade e/ou relatório de especialista^{13,14}.

Quanto à síntese dos dados, as características dos estudos foram resumidas e apresentadas em tabelas e os resultados serão apresentados de acordo com o desenho do estudo. A tabela 1 e 2 contém: (a) citação; (b) país de origem; (c) objetivo; (d) resultados principais; (e) nível de evidência e (f) aplicabilidade clínica.

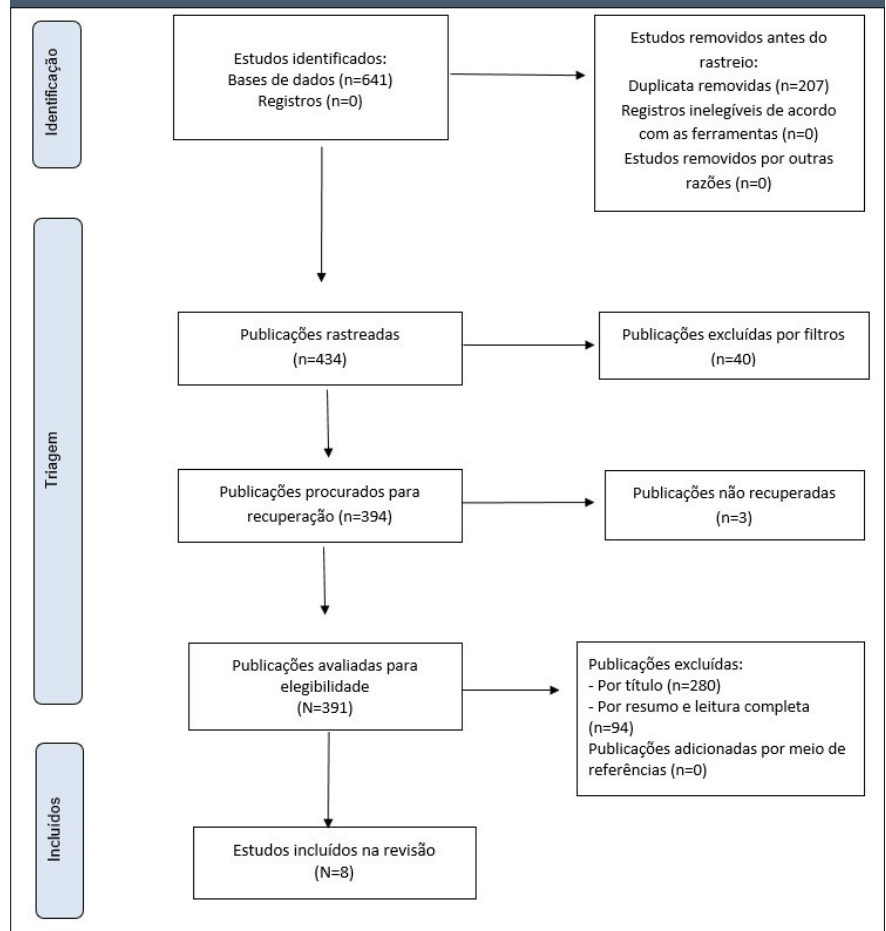
Além disso, apropriou-se da ferramenta quantitativa descrita em Peters et al., (2015)¹⁵, a qual inclui 12 critérios de avaliação de qualidade metodológica dos estudos selecionados para a revisão. Foi estabelecido pontuação de 1 ou 0 para cada critério avaliado pela ferramenta e convertido em porcentagem para interpretação. Dessa forma, um estudo com pontuação de 100% é considerado um estudo metodologicamente bom. Os escores de cada estudo foi avaliado por um enfermeiro e um médico experientes na área de pediatria, e no método de revisão de escopo.

RESULTADOS

A etapa de busca identificou 641 produções nas bases de dados escolhidas para a revisão. Destas, encontramos 207 duplicatas, sendo excluídas por meio do aplicativo de seleção Rayyan IA. A fase de seleção seguiu com 434 artigos, dentre os quais 280 produções

foram excluídas de acordo com o título, sendo analisados 93 artigos por resumo e leitura completa. Foram excluídos 41 artigos por não contemplarem a questão norteadora, totalizando 17 produções para a síntese da revisão. O esquema 1 abaixo demonstra os passos de seleção para esta revisão de escopo.

Esquema 1 - Passos para seleção de acordo com o PRISMA - Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)



Fonte: Autoral (2024).

Quando abordado sobre a classificação para diagnóstico médico de Insuficiência Renal Aguda, quase todos as produções apropriaram-se dos critérios da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (N=16 / 94,12%), sendo apenas uma produção não apontou o método de classificação de IRA (N=1 / 5,88%).

Para atribuir o diagnóstico de insuficiência renal aguda deve-se seguir alguns critérios estabelecidos pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), sendo 1) aumento da creatinina sérica em pelo menos 0,3mg/dL em 48 horas; 2) aumento da creatinina pelo menos 1,5 vezes o valor basal em até 7 dias e; 3) volume de urina menor que 0,5 ml/kg/h durante 6 horas.¹⁵⁻¹⁹

De maneira geral, a gravidade da IRA é determinada de acordo com a maior alteração na concentração de creatinina sérica. Valores inferiores ao estágio 1 fo-

ram designados como ausência de lesão; o estágio 1 como IRA leve; e os estágios 2 e 3 são categorizados como IRA grave. Quando os critérios de creatinina sérica

e débito urinário levavam a estágios diferentes, todos os estudos priorizaram o estágio mais avançado da classificação.

Tabela 2 - Sistematização dos estudos incluídos na revisão.

Citação	País	Aplicabilidade clínica
HUANG et al., 2022 / A ²⁰	China	Revelou que os níveis de uCXCL10 mais altos podem ser preditivos de IRA séptica e mortalidade na UTIP em crianças gravemente doentes.
AL GHARAIBEH et al., 2022 / B ²¹	EUA	A atenuação da IRA e da sobrecarga de fluidos precoce pode reduzir a mortalidade na sepse.
COGGINS et al., 2021 / C ²²	EUA	Crianças com sepse tardia tinham maiores probabilidades de IRA e maior gravidade nos 7 dias seguintes à sepse.
FORMECK et al., 2021 / D ¹⁷	EUA	A lesão renal aguda está associada a um risco acrescido de infecção subsequente em crianças gravemente doentes.
NINMER et al., 2022 / E ²³	EUA	Em crianças com sepse grave, o grau de apoio hemodinâmico medido pelo escore vasoativo - inotrópico e a presença de sobrecarga de líquidos pode identificar pacientes com risco acrescido de desenvolver IRA grave.
WANG et al., 2020/ G ¹⁸	China	A análise metabólica poderia ser uma abordagem promissora para identificar biomarcadores de diagnóstico de IRA séptica pediátrica e ajudou a elucidar os mecanismos patológicos envolvidos.
STANSKI et al., 2020 / H ¹⁶	EUA	Entre as crianças com choque séptico, os biomarcadores PERSEVERE predizem e identificam pacientes com IRA precoce que são susceptíveis de recuperar.
STARR et al., 2020 / I ¹⁵	EUA	Os sobreviventes de sepse com lesão aguda grave tiveram maior probabilidade de apresentar deterioração persistente e grave da qualidade de vida relacionada à saúde em 3 meses.
OZKAYA et al., 2023 / J ²⁴	Turquia	Embora a incidência de IRA fosse semelhante entre as três classificações, pRIFLE foi a classificação mais bem sucedida para distinguir o estado de IRA.
BASU et al., 2021 / R ¹⁹	EUA	O refinamento na classificação IRA pode permitir o enriquecimento da população facilitando a análise biológica, a concepção de ensaios, e a terapêutica orientada.
LAI et al., 2022 / L ²⁵	China	A sobrecarga hídrica antes da TSRC pode aumentar a mortalidade em crianças com IRA associada à sepse, e a TSRC deve ser realizada para estas crianças o mais cedo possível.
WEISS et al., 2019 / M ²⁶	EUA	Em crianças com septicemia, os principais eventos renais adversos no prazo de 30 dias são comuns e viáveis de medir.
HU et al., 2022 / N ²⁷	China	A DKK3 urinária pode ser um biomarcador precoce para prever a mortalidade por lesão renal aguda, lesão renal aguda associada a sepse, e crianças gravemente doentes em unidades de cuidados intensivos pediátricos.
EL-GAMASY et al., 2018 / O ²⁸	Egito	HSP60 pode desempenhar um papel na patogênese da sepse em pacientes pediátricos, demonstrando-se elevado em pacientes com IRA associado a sepse, e diminuídos em crianças sem essas patologias ou saudáveis.
STANSKI et al., 2021 / P ²⁹	EUA	O RAI parece ser uma ferramenta sensível e fiável para a previsão de IRA grave em crianças com choque séptico, embora a utilização de um RAI recalibrado específico da sepsis utilizando um corte e uma contagem de plaquetas mais elevada possa ser benéfica.
TOMAR et al., 2021 / Q ³¹	Índia	Em comparação com a DP padrão, a DP precoce na lesão renal aguda associada à sepse, resultou num resultado renal favorável, na diminuição da duração da DP e na descontinuação precoce da diálise.

Fonte: Autoral (2024). Legenda: IRA – Injúria Renal Aguda; UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; TSRC – Terapia de Substituição Renal Contínua; IAR – Índice de Angina Renal; DP – Diálise Peritoneal.

Quando avaliado o desenho metodológico dos artigos incluídos, notou-se maior número de produções com desenho de estudo de coorte (N=9 / 52,94%). Quando avaliado outros de-

senhos metodológicos, encontrou-se estudo transversal prospectivo bem delimitado (N=4 / 23,53%), estudo transversal retrospectivo bem delimitado (N=1 / 5,88%), estudo descritivo (N=2 / 11,76%) e estudo de caso-controle (N=1 / 5,88%).

Além disso, quando pesquisado acerca do nível de evidência das publica-

ções incluídas no artigo, notou-se que sua grande maioria estava como NE IV (N=16 / 94,12%) e apenas um artigo foi classificado como NE VI (N=1 / 5,88%). A avaliação metodológica do estudo e nível de evidência foi disposta na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 - Avaliação metodológica do estudo e nível de evidência			
Estudo	Desenho metodológico	Nível de evidência	Fator de impacto da revista
A	Estudo transversal prospectivo bem delimitado	IV	3.756
B	Estudo de coorte	IV	3.714
C	Estudo de coorte	IV	5.94
D	Estudo de coorte	IV	3.971
E	Estudo de coorte	IV	3.971
F	Estudo de coorte	IV	0.156
G	Estudo descritivo	VI	4.361
H	Estudo transversal prospectivo bem delimitado	IV	21.405
I	Estudo descritivo	IV	3.971
J	Estudo de coorte	IV	0.415
K	Estudo transversal prospectivo bem delimitado	IV	3.971
L	Estudo de coorte	IV	0.75
M	Estudo transversal retrospectivo bem delimitado	IV	4.964
N	Estudo de coorte	IV	3.756
O	Estudo de caso-controle	IV	0.268
P	Estudo transversal prospectivo bem delimitado	IV	4.164
Q	Estudo de coorte	IV	1.43

Fonte: Autoral (2024).

Em relação à qualidade metodológica dos 17 estudos, com base na ferramenta genérica de avaliação quantitativa, ob-

tivemos 16 produções consideradas de boa qualidade, sendo apenas uma de qualidade moderada. A avaliação foi feita acordando com os autores de Peters et al., (2021)¹⁴, bem como retirando a pontuação de avaliação em casos de não aplicabilidade do critério. A avaliação foi descrita na tabela 4 abaixo.

Tabela 4 - Avaliação quantitativa dos estudos incluídos na revisão														
Referências	Critérios*												Pontuação	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	10/10	100
A	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	S	S	7/10	70
B	S	S	S	N	N	NA	NA	S	S	S	N	S	9/10	90
C	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	S	S	S	9/10	90
D	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	7/10	70
E	S	S	S	N	S	NA	NA	S	N	S	N	S	9/10	90
F	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	NR	S	9/10	90
G	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	9/10	90
H	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	9/10	90
I	S	S	S	N	S	NA	NA	S	S	S	S	S	6/10	60
J	S	S	N	N	S	NA	NA	N	S	S	N	S	9/10	90
K	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	10/12	83,3
L	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	7/10	70

M	S	S	S	N	S	NA	NA	S	N	S	N	S	9/10	90
N	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	9/10	90
O	S	S	S	N	S	NA	N	S	S	S	N	S	9/10	90
P	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S	9/10	90
Q	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	S	N	S		

* Critérios: 1 = Objetivo do estudo; 2 = Histórico relevante; 3 = Descrição da amostra; 4 = Justificativa do tamanho da amostra; 5 = Confiabilidade e Validade das medidas de resultado; 6 = Descrição da intervenção; 7 = Contaminação e co-intervenção; 8 = Significância estatística; 9 = Análises adequadas; 10 = Significado Clínico-Epidemiológico; 11 = Desistências relatadas; 12 = Conclusões apropriadas. *N = Não; NA= Não Aplicável; NR= Não Informado; S= Sim. Classificação do estudo: $\geq 70\%$ = Boa qualidade; $\geq 50\%$ e $< 70\%$ = Qualidade moderada; $< 50\%$ = Má qualidade.

Fonte: Autoral (2024)

DISCUSSÃO

Apesar da relevância do tema da sepsse pediátrica, até 2005 não havia um consenso em relação às definições para população infantil. Esta dificuldade está relacionada com o caráter dinâmico e complexo da doença associado às peculiaridades da pediatria, sendo variações fisiológicas de sinais vitais, diferentes agentes infecciosos e fatores predisponentes aos dicótomos da população adulta. Apenas em 2005, os membros da International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC), publicaram definições exclusivas para a faixa etária pediátrica.³⁰⁻³²

Para melhor compreensão a discussão foi subdividida em biomarcadores para sepsse urinária pediátrica, terapia renal substitutiva em sepsse uropediátrica, e dados epidemiológicos da sepsse urinária pediátrica.

Biomarcadores em sepsse urinária pediátrica

Durante os últimos anos, os estudos sobre IRA concentraram-se principalmente na identificação de novos biomarcadores de detecção de lesão renal antes mesmo do aumento da creatinina sérica, otimizando os desfechos clínicos na IRA. No entanto, embora muitos

biomarcadores urinários foram relatados em crianças, estes não foram amplamente aceitos e implementados na prática clínica diária.^{16,31}

A sepsse urinária é uma das principais causas bem conhecidas da IRA em pacientes críticos, dessa maneira, com finalidade de detecção precoce, a presença de biomarcadores celulares tornou-se alvo de pesquisas. Huang et al (2021) avaliou o biomarcador chamado de ligante de quimiocina 10 do motif (CXCL10) na urina de crianças internadas em uma UTI. Em condições normais o CXCL10 é expresso em baixos níveis renais, sendo seus níveis de expressão regulados por exposição à isquemia, estresse nefrotóxico e inflamatório.^{31,33}

Quando avaliado os níveis de CXCL10 urinário (uCXCL10) notou-se que em crianças gravemente doentes com sepsse urinária seus níveis foram maiores, sugerindo que os níveis de uCXCL10 foram influenciados por inflamação e infecção. Além disso o CXCL10 urinário permaneceu independentemente associado à sepsse e à LRA, indicando que os aumentos no CXCL10 devidos à LRA e à sepsse são aditivos.^{16,33}

Os níveis urinários de CXCL10 foram independentemente associados a um risco aumentado de LRA, sepsse, LRA séptica e mortalidade na UTIP, mesmo após ajuste para fatores de confusão com a creatinina sérica. Um uCXCL10 mais alto pode ser preditivo de LRA séptica e mortalidade na UTIP em crianças gravemente enfermas.^{23,24}

Outros biomarcadores foram dosados e mostram-se promissores, tais como o glicerosfolípídeo, DKK3 e heat shock protein 60 (HSP60).^{18,27,28} A

ativação do sistema imunológico durante o quadro séptico, associado à insuficiência nutricional, induz uma resposta catabólica, como aumento de glicólise, gerando maior oxidação lipídica. Portanto, o aumento de glicerosfolipolína observado em quadros de IRA séptica é explicado pela ativação da fosfolipase A2 e aumento da oxidação lipídica. Dessa forma, a dosagem de glicerosfolípídeos, em especial a glicerosfolipolína, parece desempenhar um papel vital na detecção precoce e controle do tratamento da sepsse.¹⁸

Além disso, Wang et al., (2020) revelou que o metabolismo do glioxilato e dicarboxilato foram significativamente alterados em quadros de IRA séptica, no entanto, o papel do metabolismo do glioxilato e do dicarboxilato em pacientes pediátricos com LRA séptica permanece obscuro. Outrossim notou-se níveis de L-glutamina reduzidos, indo a favor do estudo de Hu et al., (2021), o qual revelou que a administração de uma dose única de glutamina durante a sepsse contribuiu para regulação imunológica equilibrada e atenuação da inflamação sistêmica e renal, entretanto, não há mais estudos que comprovem a evidência do benefício dessa administração.

O DKK3, uma glicoproteína sintetizada por epitélios tubulares inflamados, mostra-se como um possível biomarcador na detecção precoce da IRA de origem séptica. A proteína 3 relacionada ao Dickkopf urinário (DKK3) contribui para lesão renal por diversas vias de sinalização, reduzindo significativamente o comprimento total do vaso, porcentagem de área e número de bifurcações semelhantes à capilares. Em modelos de IRA em ratos, nota-se que a

DKK3 induz a piora do quadro clínico da IRA ao inibir a sinalização Wnt/ β -catenina.^{34,35}

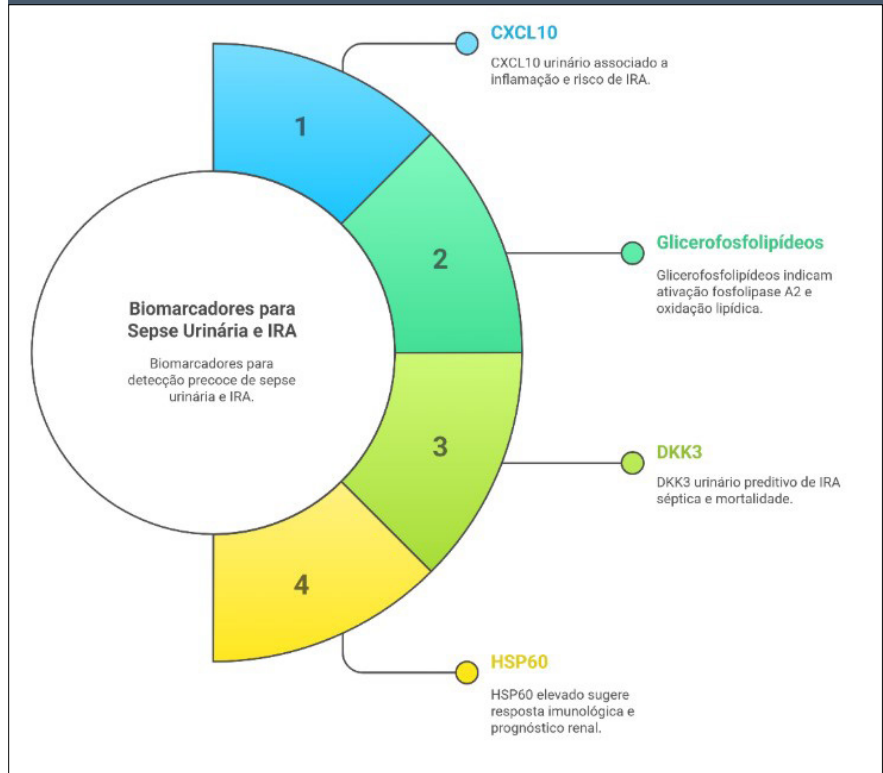
Nessa vertente, ao investigar 73 crianças com IRA séptica internadas em uma UTIP, notou-se que o nível urinário de DKK3 foi significativamente associado à IRA, IRA séptica e a alta mortalidade na UTIP, sendo preditivo dos problemas mencionados acima em crianças gravemente doentes.²⁷ Dessa forma, o DKK3 pode ser um biomarcador laboratorial em ascensão na pediatria.

Outro biomarcador estudado e encontrado nesta revisão é o HSP60. As proteínas do choque térmico pertencem à família de proteínas intracelulares, sendo reguladas por vários estressores como o estresse térmico, oxidativo e químico. Em específico, a HSP60 está localizada em sua maioria em tecido mitocondrial, tendo como função o dobramento e montagem de proteínas mitocondriais.³⁶

Propõe-se que o HSP60 possa ser um biomarcador para sobrevivência na UTIP, bem como um marcador emergente para LRA em crianças com choque séptico. O aumento nos níveis de HSP60 em pacientes com AKI sugere uma resposta imunológica elevada, contribuindo para a avaliação do prognóstico renal. Estudos mostram que HSP60 possui uma especificidade e sensibilidade significativas para detecção precoce de AKI, sendo uma ferramenta potencialmente valiosa para o diagnóstico e o monitoramento da função renal em pediatria.

Em um estudo com 120 crianças gravemente enfermas internadas na UTIP avaliou-se os níveis de HSP60 em subgrupos de 60 crianças com choque séptico e IRA e subgrupo de 60 crianças sem choque séptico e IRA. Notou-se que os valores de HSP60 encontraram-se significativamente elevados, inferindo que a heat shock protein 60 pode desempenhar um papel importante na patogênese da sepse urinária em pacientes pediátricos, ainda a esclarecer.²⁸ A figura 1 abaixo sintetiza os principais achados dos biomarcadores.

Figura 1 – Principais achados acerca dos biomarcadores.



Fonte: Autoral (2025). Figura produzida com Napkin IA.

Terapia renal substitutiva e (des)balanço hídrico

A Terapia Renal Substitutiva Continua (TRSC) desempenha um papel fundamental na gestão do balanço hídrico em pacientes pediátricos críticos, particularmente naqueles com lesão renal aguda (LRA) associada à sepse. Estudos recentes abordam os desafios e a importância de manter o equilíbrio adequado de fluidos nesses pacientes para melhorar a sobrevida e os desfechos clínicos.^{25,37}

No estudo realizado por Lai et al. (2022), foram analisados os efeitos da sobrecarga hídrica em crianças submetidas à TRSC com LRA associada à sepse. Este estudo categorizou os pacientes em três grupos conforme o nível de carga hídrica: baixa, alta e sobrecarga de líquidos, demonstrando que a mortalidade foi significativamente maior entre aqueles com sobrecarga de líquidos, chegando a 47%. Esse achado evidencia que o desbalancea-

mento hídrico, em particular o excesso de fluidos, está fortemente associado a piores prognósticos. Além disso, o artigo destaca que a implementação precoce da TRSC em pacientes com sobrecarga hídrica poderia mitigar o risco de mortalidade, sugerindo que a intervenção antecipada pode ter um impacto protetor na função renal e na sobrevida desses pacientes críticos.^{25,26,37}

A sobrecarga de líquidos em pacientes críticos é uma condição complexa e desafiadora, que pode dificultar o diagnóstico preciso da função renal por causa da hemodiluição dos níveis de creatinina. Esse fenômeno mascara a gravidade da lesão renal e complica o monitoramento e a intervenção adequada.²⁴ Além disso, o acúmulo de fluidos está associado a uma maior incidência de lesão renal aguda e à necessidade de suporte vasopressor, sugerindo uma ligação entre o desbalanceamento hídrico e a disfunção cardíaca em pacientes críticos.²¹ A administração excessiva de fluidos constitui um fator de risco independente para o aumento da mortalidade, ressaltan-

do a importância de estratégias rigorosas de controle hídrico para minimizar riscos e melhorar o prognóstico em unidades de terapia intensiva pediátricas. A administração precoce da terapia de substituição renal contínua pode ser crucial para minimizar os efeitos negativos do desbalançamento hídrico, prevenindo complicações cardíacas e renais e aumentando as chances de sobrevivência^{21,25}

Epidemiologia e associações da urosepsis pediátrica

A urosepsis pediátrica, especialmente em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), está frequentemente associada à lesão renal aguda (LRA), um fator que contribui significativamente para o agravamento dos quadros infecciosos e aumenta a mortalidade. Estudos indicam que a sepsis de início tardio em neonatos eleva em três vezes o risco de desenvolver LRA em comparação com ausência da mesma, e cerca de 20% dos neonatos com sepsis desenvolveram lesão renal dentro de 7 dias após a avaliação inicial, enquanto apenas 8% dos neonatos sem sepsis desenvolveram a condição. Além disso, a associação da urosepsis tende a ser mais grave, elevando o risco de mortalidade em até 30 dias.^{17,22}

Em um estudo com 757 crianças com sepsis internadas em UTIP aproximadamente 40,6% apresentaram algum grau de LRA nos primeiros 7 dias de internação. Entre essas, 22,3% desenvolveram a forma severa da doença e 18,2% apresentaram

uma forma mais leve. Esses dados refletem a alta prevalência desta condição em pacientes pediátricos sépticos e indicam que a presença de sepsis aumenta significativamente o risco de desenvolver lesão renal.^{19,23}

A LRA também atua como um fator de risco para o desenvolvimento de sepsis em crianças criticamente doentes. Estudos mostram que pacientes com LRA severa (estágios 2 e 3) apresentam maior probabilidade de desenvolver sepsis em comparação com aqueles com lesão renal leve ou ausência da mesma, pois essa condição está associada a um estado imunocomprometido que aumenta a suscetibilidade a infecções.¹⁷

A classificação da lesão renal em diferentes fenótipos, considerando a gravidade e duração, revela que crianças com esta condição de forma persistente (duração superior a 48 horas) têm piores desfechos, como maior mortalidade e complexidade na utilização de recursos de UTI, em comparação com crianças com a forma transitória. A estratificação da LRA, portanto, pode ajudar a prever desfechos e personalizar o tratamento de acordo com a gravidade e o tempo de evolução da lesão.¹⁹

Diversos fatores contribuem para a piora destes casos na pediatria, como a hipotensão e a idade avançada dentro do espectro pediátrico, ambos associados ao aumento do risco de LRA e mortalidade. Condições como trombocitopenia e alterações na contagem de plaquetas, comuns na urosepsis, refletem uma resposta infla-

matória desregulada, o que agrava ainda mais o quadro. Além disso, o choque séptico intensifica o risco de disfunção múltipla de órgãos, elevando as taxas de mortalidade em casos de lesão renal concomitante, podendo atingir até 70%.^{24,29}

CONCLUSÃO

A urosepsis pediátrica representa um desafio complexo na medicina intensiva pediátrica, dada a sua intrínseca ligação com LRA e o aumento da mortalidade. A identificação precoce de biomarcadores como CXCL10, glicerofosfolipídeos, DKK3 e HSP60 surge como uma área promissora para otimizar o diagnóstico e monitoramento da função renal, permitindo intervenções terapêuticas mais rápidas e direcionadas. A gestão do balanço hídrico, especialmente em pacientes submetidos à TRSC, é crucial, visto que a sobrecarga hídrica agrava o prognóstico.

Em suma, a compreensão aprofundada da epidemiologia da urosepsis pediátrica e suas associações com a LRA, juntamente com a contínua busca por biomarcadores eficazes e estratégias de controle hídrico, são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade nesta população vulnerável. A abordagem multidisciplinar e a implementação de protocolos baseados em evidências são fundamentais para enfrentar os desafios impostos pela sepsis urinária pediátrica e garantir o melhor cuidado possível para as crianças criticamente doentes.

REFERÊNCIAS

1. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatrics Res* [INTERNET]. 2022 Jan [Citado em: 11 dez. 2023]; 91(2):267-269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4.
2. Dreger NM, et al. Urosepsis—Etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* [INTERNET]. 2015 Dec 4 [Citado em: 11 dez. 2023]. doi: 10.3238/arztebl.2015.0837.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* [INTERNET]. 2005 Jan [Citado em: 11 dez. 2023]; 6(1):96. doi: 10.1097/00130478-200501000-00029.
4. Menon K, et al. Criteria for pediatric sepsis—a systematic review and meta-analysis by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Med*. [INTERNET] 2021 Oct [Citado em: 11 dez. 2023]; 6;50(1):21-

36. doi: 10.1097/ccm.0000000000005294. Citado em: 11 dez. 2023.
5. Wagenlehner FM, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. [Internet] 2020 Aug [Citado em: 11 dez. 2023]; 25;17(10):586-600. doi: 10.1038/s41585-020-0362-4.
6. Tricco AC, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-SCR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. [Internet] 2018 Sep [Citado em: 11 dez. 2023]; 4;169(7):467. doi: 10.7326/m18-0850.
7. Peters M, et al. JBI manual for evidence synthesis. Adelaide: JBI; 2020. Chapter 11: scoping reviews. [Internet] [Citado em: 11 dez. 2023]. doi: 10.46658/jbimes-20-12.
8. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. [Internet] 2021 Jun [Citado em: 11 dez. 2023];134:178-189. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
9. Munn Z, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. [Internet] 2018 Nov [Citado em: 11 dez. 2023];19;18(1). doi: 10.1186/s12874-018-0611-x.
10. Morgan RL, et al. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int*. [Internet] 2018 Dec [Citado em: 11 dez. 2023];121:1027-1031. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.015.
11. Lopes-Júnior LC, et al. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *BMJ*. [Internet] 2020 Dec 16. [Citado em: 11 dez. 2023]; doi: 10.1136/bmj.m4290.
12. Lopes-Júnior LC, Rosa MA, Lima RA. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet] 2018 Jan [Citado em: 11 dez. 2023]; 19(1):e58-e67. doi: 10.1097/pcc.0000000000001390.
13. Casemiro LKDS, et al. Telehealth in outpatient care for children and adolescents with chronic conditions during the COVID-19 pandemic: a scoping review protocol. *PLoS One*. [Internet] 2022 [Citado em: 19 nov. 2022]; doi: 10.1371/journal.pone.0269821.
14. Peters MD, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, McInerney P, Godfrey CM, Khalil H. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Implement*. [Internet] Mar 2021 [citado em: 21 mar 2025];19(1):3-10. doi:10.1097/xeb.0000000000000277.
15. Starr MC, et al. Severe acute kidney injury is associated with increased risk of death and new morbidity after pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet] 2020 Jun 19;21(9):e686-e695. doi: 10.1097/pcc.00000000000002418.
16. Stanski NL, et al. PERSEVERE biomarkers predict severe acute kidney injury and renal recovery in pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet] 2020 Apr 1. [Citado em: 11 dez. 2023]; doi: 10.1164/rccm.201906-1010OC.
17. Formeck CL, et al. Association of acute kidney injury with subsequent sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet]. 2020 Aug 27. [Citado em: 11 dez. 2023];doi: 10.1097/pcc.00000000000002541.
18. Wang S, et al. Identification of biomarkers of sepsis-associated acute kidney injury in pediatric patients based on UPLC-QTOF/MS. *Inflammation* [Internet]. 2019 Dec [Citado em: 11 dez. 2023];43(2):629-640. doi: 10.1007/s10753-019-01144-5.
19. Basu RK, et al. Clinical phenotypes of acute kidney injury are associated with unique outcomes in critically ill septic children. *Pediatrics Res*. [Internet]. 2021 Feb 2. [Citado em: 11 dez. 2023] doi: 10.1038/s41390-021-01363-3.
20. Huang H, Zhou H, Wang W, Dai X, Li W, Chen J, Bai Z, Pan J, Li X, Wang J, Li Y. Prediction of acute kidney injury, sepsis and mortality in children with urinary CXCL10. *Pediatr Res*. [Internet]. 2021 Nov 1 [citado em: 11 dez 2023]; doi.org/10.1038/s41390-021-01813-y
21. Al Gharaibeh FN, Mohan S, Santoro MA, Slagle CL, Goldstein SL. Acute kidney injury and early fluid load in a retrospective cohort of neonatal sepsis. *Pediatr Nephrol*. [Internet]. 2023 [Citado em: 11 dez. 2023];38:1971-1977. doi: 10.1007/s00467-

022-05840-7.

22. Coggins SA, Laskin B, Harris MC, Grundmeier RW, Passarella M, McKenna KJ, Srinivasan L. Acute kidney injury associated with late-onset neonatal sepsis: a matched cohort study. *J Pediatr*. [Internet]. 2020 Dec [Citado em: 11 dez. 2023]; doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.023.

23. Ninmer EK, Charlton JR, Spaeder MC. Risk factors for sepsis-associated acute kidney injury in the PICU: a retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet]. 2022 Apr 18. [Citado em: 11 dez. 2023]; doi: 10.1097/pcc.0000000000002957.

24. Ozkaya PY, Taner S, Ersayoğlu I, Turan B, Yildirim Arslan S, Karapinar B, Kaplan Bulut I. Sepsis associated acute kidney injury in pediatric intensive care unit. *Ther Apher Dial*. [Internet]. 2022 Sep 13. [Citado em: 11 dez. 2023]; doi: 10.1111/1744-9987.13928.

25. Lai ZJ, Yang WH, Ma KZ. Effect of fluid load on the prognosis of children with sepsis-associated acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *Chin J Contemp Pediatr*. [Internet]. 2022 Mar [Citado em: 11 dez. 2023]; 15;24(3):279-284. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111001.

26. Weiss SL, Balamuth F, Thurm CW, Downes KJ, Fitzgerald JC, Laskin BL. Major adverse kidney events in pediatric sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet]. 2019 Apr 18 [Citado em: 11 dez. 2023]; 14(5):664-72. doi: 10.2215/cjn.12201018.

27. Hu J, et al. Prediction of urinary dickkopf-3 for AKI, sepsis-associated AKI, and PICU mortality in children. *Pediatrics Res*. [Internet]. 2022 Aug 25 [Citado em: 11 dez. 2023]. doi: 10.1038/s41390-022-02269-4.

28. El-Gamasy M, et al. Heat shock protein 60 as a biomarker for acute kidney injury secondary to septic shock in pediatric patients, Egyptian multicenter experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. [Internet]. 2018 [Citado em: 11 dez. 2023]; 29(4):852. doi: 10.4103/1319-2442.239651.

29. Stanski NL, Wong HR, Basu RK, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, Weiss SL, Bigham MT, Jain PN, Schwarz A, Lutfi R, Nowak J, Allen GL, Thomas NJ, Grunwell JR, Quasney M, Haileselassie B, Chawla LS, Goldstein SL. Recalibration of the renal angina index

for pediatric septic shock. *Kidney Int Rep*. [Internet]. 2021 Jul [Citado em: 11 dez. 2023]; 6(7):1858-67. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.022.

30. Sankar J, et al. Comparison of international pediatric sepsis consensus conference versus sepsis-3 definitions for children presenting with septic shock to a tertiary care center in India. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet]. 2019 Mar [Citado em: 11 dez. 2023]; 20(3):e122-e129. doi: 10.1097/pcc.0000000000001864.

31. Tomar A, Kumar V, Saha A. Peritoneal dialysis in children with sepsis-associated AKI (SA-AKI): an experience in a low to middle income country. *Paediatr Int Child Health*. [Internet]. 2021 Jan 17 [Citado em: 11 dez. 2023]. doi: 10.1080/20469047.2021.1874201.

32. Fioretto JR. Novas diretrizes do Surviving Sepsis Campaign 2020 para o tratamento da Seps e Choque Séptico em Pediatria. Documento Científico, Departamento Científico de Terapia Intensiva, Sociedade Brasileira de Pediatria. [Internet]. 2021 Feb 12 [Citado em: 11 dez. 2023]; 6.

33. Hu J, et al. Prediction of acute kidney injury, sepsis and mortality in children with urinary CXCL10. *Pediatrics Res*. [Internet]. 2021 Nov 1 [Citado em: 11 dez. 2023]. doi: 10.1038/s41390-021-01813-y.

34. Zhu X, Li W, Li H. MiR-214 ameliorates acute kidney injury via targeting DKK3 and activating the Wnt/ β catenin signaling pathway. *Biol Res*. [Internet]. 2018 Sep 4 [Citado em: 25 dez. 2023]; 51(1). doi: 10.1186/s40659-018-0179-2.

35. Schlapbach LJ, et al., International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *Jama* [Internet]. 2023 May [Citado em 21 jan 2024]. doi: org/10.1001/jama.2024.0179

36. Miranda M, Nadel S. Pediatric sepsis: a summary of current definitions and management recommendations. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2023 May [Citado em: 11 dez. 2023]; 11, 29-39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3.

37. Weiss SL, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. [Internet]. 2020 Feb [Citado em: 11 dez. 2023]; 21(2):e52-e106. doi: 10.1097/pcc.0000000000002198