



## Doença renal crônica pediátrica: índices de contagem de células sanguíneas como marcadores de inflamação


Pediatric chronic kidney disease: blood cell count indexes as inflammation markers


### Autores


Aislander Junio da Silva<sup>1</sup> 

Ana Cristina dos Santos Lopes<sup>1</sup> 

Ana Paula Lucas Mota<sup>1</sup> 

Ana Cristina Simões e Silva<sup>2</sup> 

Luci Maria Sant' Ana Dusse<sup>1</sup> 

Patrícia Nessler Alpoim<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Submetido em: 02/01/2023.

Aprovado em: 11/06/2023.

Publicado em: 10/11/2023.

### Correspondência para:

Patrícia Nessler Alpoim.

E-mail: patnessralla@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0190pt>

### RESUMO

**Introdução:** Doença renal crônica (DRC) é definida como um declínio progressivo das funções renais. Na infância, os principais fatores desencadeantes são anomalias congênitas dos rins e trato urinário (CAKUT) e glomerulopatias. Respostas inflamatórias apresentam desafios para diagnóstico e estadiamento, o que justifica estudos sobre biomarcadores/índices. **Objetivo:** Definir índices de contagem de células sanguíneas e verificar sua associação com etiologia e estadiamento da DRC pediátrica. Os índices incluídos foram: Razão Neutrófilo-Linfócito (NLR), Razão Neutrófilo-Linfócito Derivada (dNLR), Razão Linfócito-Monócito (LMR), Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica (SIRI), Índice Agregado de Inflamação Sistêmica (AIS) e Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII). **Métodos:** Determinamos índices em 52 pacientes pediátricos com DRC e 33 controles saudáveis por cálculo matemático. Pacientes com DRC foram separados em cinco grupos conforme etiologia e estadiamento: Grupo IA: glomerulopatias em estágio 1 ou 2; IB: glomerulopatias em estágio 3 ou 4; IIA: CAKUT em estágio 1 ou 2; IIB: CAKUT em estágio 3 ou 4; e III: estágios 3 ou 4 de outras etiologias. Além disso, combinamos todos os pacientes com DRC em um grupo (IV). Grupo V foi um grupo controle saudável. **Resultados:** Observamos valores menores de LMR nos grupos IB e IIB comparados ao grupo V ( $p=0,047$ ;  $p=0,031$ , respectivamente). Encontramos valores maiores de SIRI para o grupo III versus grupo V ( $p=0,030$ ). Não houve diferença para outros índices quando os grupos foram comparados dois a dois. **Conclusão:** Os índices LMR e SIRI apresentaram resultados promissores na avaliação da inflamação,

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is defined as a progressive decline of kidney functions. In childhood, the main triggering factors are congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) and glomerulopathies. Inflammatory responses present challenges for diagnosis and staging, which justifies studies on biomarkers/indexes. **Aim:** To define blood cell count indexes and verify their association with pediatric CKD etiology and staging. The included indexes were: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Derived Neutrophil-Lymphocyte Ratio (dNLR), Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR), Systemic Inflammation Response Index (SIRI), Aggregate Index of Systemic Inflammation (AIS), and Systemic Immune-Inflammation Index (SII). **Methods:** We determined the indexes in 52 pediatric CKD patients and 33 healthy controls by mathematical calculation. CKD patients were separated in five groups based on the etiology and staging: Group IA: glomerulopathies at stage 1 or 2; IB: glomerulopathies at stage 3 or 4; IIA: CAKUT at stage 1 or 2; IIB: CAKUT at stage 3 or 4; and III: stages 3 or 4 of other etiologies. In addition, we combined all patients with CKD in one group (IV). Group V was a healthy control group. **Results:** Lower values of LMR were observed for groups IB and IIB compared to group V ( $p=0.047$ ,  $p=0.031$ , respectively). Increased values of SIRI were found for group III versus group V ( $p=0.030$ ). There was no difference for other indexes when the groups were compared two by two. **Conclusion:** The LMR and SIRI indexes showed promising



pois correlacionaram-se com as etiologias da DRC e, principalmente, com o estadiamento desses pacientes.

results in the evaluation of inflammation, as they correlated with CKD etiologies and specially staging in these patients.

**Descritores:** Insuficiência Renal Crônica; Pediátrico; Inflamação Nefrológica; Contagem de células sanguíneas brancas; Biomarcadores.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Pediatric; Nephrology Inflammation; Blood Cell Counts, White; Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda da função renal associada a anormalidades histológicas por mais de três meses. Na população brasileira, a DRC tem uma prevalência de 1,5%, o que significa que de 3 a 6 milhões de brasileiros são portadores de DRC<sup>1-3</sup>. As crianças são menos afetadas do que os adultos. A incidência de DRC em crianças varia devido à dificuldade de diagnóstico e aos critérios utilizados para estabelecer o estágio da doença. Sem dúvida, estabelecer dados epidemiológicos da DRC em pacientes pediátricos é um desafio. A prevalência estimada de DRC em crianças e adolescentes brasileiros é de aproximadamente 20 casos por milhão<sup>3,4,39</sup>.

Em adultos, a etiologia da DRC frequentemente envolve diabetes mellitus e hipertensão arterial, enquanto em crianças e adolescentes os principais fatores desencadeantes são as anomalias congênitas dos rins e trato urinário (CAKUT) e as doenças glomerulares<sup>5-7,40</sup>. Vários fatores podem causar a CAKUT, sendo os mais comuns os fatores genéticos, a hipoplasia e a displasia renal e uropatias obstrutivas<sup>4-6,38</sup>.

Embora não haja uma causa definitiva para a progressão da DRC e suas complicações, a doença parece ser multifatorial. Estudos sugerem que a hiperativação de células inflamatórias e as respostas imunológicas de neutrófilos e linfócitos podem ocorrer por meio da liberação de citocinas inflamatórias e autoanticorpos, o que leva à destruição tecidual e à insuficiência renal<sup>8-10</sup>.

Como o processo inflamatório é comumente associado à progressão de doenças crônicas, tem-se buscado intensamente marcadores para o diagnóstico precoce da doença. As alterações nos valores dos

parâmetros hematológicos, incluindo a largura da distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW), o volume plaquetário médio (VPM) e o plaquetócrito (PCT), são conhecidas como marcadores de resposta inflamatória sistêmica (SIR)<sup>11-13</sup>. Esses marcadores foram investigados separadamente em pacientes com DRC,<sup>11,14</sup> e, embora alguns parecessem ser úteis para prever a presença ou a gravidade da doença e sua associação com o processo inflamatório<sup>13,15,16</sup>, outros não o foram<sup>9,14</sup>.

Nos últimos anos, as razões obtidas por cálculo matemático usando parâmetros de hemograma têm sido propostas como potenciais marcadores inflamatórios. Esses índices de contagem de células sanguíneas incluem: Razão Neutrófilo-Linfócito (NLR) = Neutrófilos / Linfócitos; Razão Neutrófilo-Linfócito Derivada (dNLR) = Neutrófilos / (Leucócitos Globais - Neutrófilos); Razão Linfócito-Monócito (LMR) = Linfócitos / Monócitos; Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica (SIRI) = Neutrófilos × Monócitos / Linfócitos; Índice Agregado de Inflamação Sistêmica (AIS) = Neutrófilos × Monócitos × Plaquetas / Linfócitos e Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII) = Plaquetas × Neutrófilos / Linfócitos.

A NLR parece ter valor prognóstico e preditivo, especialmente na inflamação sistêmica<sup>11,14</sup>. O aumento nos valores da NLR é um fator de risco para mortalidade em doenças inflamatórias e infecciosas, síndrome coronariana aguda, doenças cardiovasculares (DCV), DRC, neoplasias, apendicite e COVID-19<sup>11</sup>.

A NLR é um excelente índice que está correlacionado à progressão da DRC, apresentando um valor inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular (TFG), em que quanto maior o valor da NLR, menor a TFG<sup>14</sup>. A dNLR é uma

NLR modificada, também usada para identificar inflamação sistêmica, em que valores mais elevados estão associados a doenças inflamatórias crônicas sistêmicas e a diversos tipos de neoplasias, como gastrointestinais, pulmonares, mamárias e renais<sup>15</sup>.

A LMR é considerada um bom marcador inflamatório, de baixo custo e de fácil aplicação em comparação com marcadores como IL-6, IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e trombosmodulina<sup>16</sup>. A LMR foi proposta não apenas como um marcador de processos inflamatórios, mas também como um marcador de disfunção endotelial, e tem valor prognóstico e preditivo para condições como síndromes metabólicas, DCV, disfunção tireoidiana, doenças hepáticas e renais e inflamação crônica geral. Esse marcador também apresenta grande aplicabilidade em estudos clínicos envolvendo pacientes com alterações renais<sup>12,16</sup>.

Valores mais baixos de LMR estão associados a neoplasias e inflamação, principalmente com um pior prognóstico<sup>12</sup>. O SIRI tem valor prognóstico e preditivo em diversas condições neoplásicas e inflamatórias sistêmicas. Valores mais elevados indicam maior progressão do estado inflamatório em doenças crônicas, revelando um pior prognóstico<sup>13,17</sup>. Recentemente, em um estudo multicêntrico, o AISI foi um preditor de gravidade e internação em unidades de terapia intensiva em pacientes com COVID-19, e o SII foi um preditor de sobrevida<sup>34</sup>.

Neste estudo, avaliamos NLR, dNLR, LMR, SIRI, AISI e SII em pacientes pediátricos com DRC, com o objetivo de definir seu uso na predição da gravidade da doença. De acordo com o nosso conhecimento, esta é a primeira vez que esses marcadores foram combinados em um estudo.

## MÉTODOS

### ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE-07513513.9.0000.5149). Os objetivos do nosso estudo foram claramente explicados pelos pesquisadores a todas as crianças participantes e seus pais. Os dados clínicos foram coletados dos registros médicos e foram obtidas amostras biológicas de cada participante.

### POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes pediátricos foram selecionados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das

Clínicas - UFMG em 2013 e 2014. Inicialmente, foram analisados os prontuários médicos de 84 pacientes e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, um total de 52 pacientes pediátricos com DRC pré-diálise foram incluídos no estudo.

Os critérios de inclusão foram: apresentar diagnóstico de DRC, independentemente da etiologia, em estágios entre 1 e 4 e ter até 18 anos de idade. Os critérios de exclusão foram a presença de infecção bacteriana ou viral aguda, alergias, febre ou outros sinais e sintomas sugestivos de infecção aguda e alterações metabólicas ou clínicas agudas no momento da contagem de células sanguíneas e da avaliação dos índices derivados do hemograma. Também excluímos pacientes com glomerulopatias durante recidivas da doença e em uso de corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores no momento da contagem de células sanguíneas e da avaliação dos índices derivados do hemograma.

Na prática clínica, o diagnóstico e o estadiamento da DRC são confirmados se o paciente apresentar uma TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por três meses consecutivos em combinação com a alteração de qualquer marcador de lesão renal ou evidência de exame de imagem. A classificação da DRC (Tabela s1) de acordo com os estágios permite que os pacientes recebam tratamentos mais eficazes<sup>4,18</sup>. Nossos pacientes pediátricos com DRC são acompanhados em um serviço ambulatorial multidisciplinar de acordo com um protocolo específico. Esse protocolo inclui exames de rotina para avaliar parâmetros de função renal, distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-base, metabolismo ósseo e mineral, hemogramas, metabolismo do ferro e exclusão de infecções virais comuns (citomegalovírus, vírus Epstein Barr e outros, com base em sinais e sintomas clínicos) e bacterianas (a urocultura foi realizada periodicamente em pacientes com CAKUT e em qualquer caso de febre ou outros sinais e sintomas de infecção do trato urinário).

Considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 52 pacientes pediátricos com DRC foram incluídos no estudo, e 31 foram excluídos por não se enquadrarem no perfil (Tabela s2). Os registros médicos foram analisados, e os dados clínicos e laboratoriais foram extraídos para criar um banco de dados.

O grupo controle foi composto por 33 crianças e adolescentes saudáveis, pareados por idade e sexo,

selecionados no Centro Pedagógico e na Escola Técnica da UFMG, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (Tabela s3).

Por fim, nosso banco de dados foi composto por 85 indivíduos, sendo 52 pacientes pediátricos com DRC e 33 controles saudáveis. As etiologias da DRC nos pacientes deste estudo incluíram CAKUT, glomerulopatias, doenças císticas e tubulopatias. Os estágios da DRC variam de 1 a 4. Os estágios 1 e 2 foram considerados como doença em estágio inicial e os estágios 3 e 4 como doença em estágio avançado. De acordo com a etiologia e o estágio da DRC, os pacientes foram distribuídos em grupos (IA, IB, IIA, IIB, III e V), definidos como:

- Grupo IA (N = 12) - Pacientes com DRC em estágio 1 ou 2 causada por glomerulopatias;
- Grupo IB (N = 08) - Pacientes com DRC em estágio 3 ou 4 causada por glomerulopatias;
- Grupo IIA (N = 19) - Pacientes com DRC em estágio 1 ou 2 causada por CAKUT;
- Grupo IIB (N = 16) - Pacientes com DRC em estágio 3 ou 4 causada por CAKUT;
- Grupo III (N = 07) - Pacientes com DRC nos estágios 3 ou 4 de outras etiologias que não doença glomerular ou CAKUT, como tubulopatias, doenças císticas ou outras.
- Grupo V (N = 33) - Crianças saudáveis.

Além disso, foi criado um grupo maior (Grupo IV - N = 52) composto por todos os subgrupos, independentemente da etiologia da DRC.

#### CONTAGEM DE CÉLULAS SANGUÍNEAS E ÍNDICES DERIVADOS DO HEMOGRAMA

Os dados de contagem de células sanguíneas para pacientes pediátricos com DRC foram obtidos de registros médicos. Para o grupo controle, a contagem de células foi realizada usando o equipamento Counter-Coulter T-890.

O cálculo matemático usando os parâmetros do hemograma para determinar os índices de contagem de células sanguíneas foi realizado usando uma planilha do Microsoft Excel®.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada com os softwares SPSS® (versão 19.0) e GraphPad Prism® (versão 8.02). A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos

foram apresentados como média e desvio padrão. Para dados não paramétricos, foram apresentados a mediana e os intervalos interquartis. A comparação das medianas de variáveis contínuas entre os grupos foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. As comparações múltiplas foram realizadas usando o pós-teste de Dunn. Para dados normais, o teste de Turkey foi aplicado após a ANOVA. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados significativos.

#### RESULTADOS

Como causas de DRC em crianças e adolescentes, as glomerulopatias em todos os estágios (I, II, III e IV) representaram 38,45%, com 23,07% dos pacientes em estágios iniciais (I ou II) e 15,38% em estágios avançados (III ou IV). O grupo CAKUT representou 48,06%, com 17,30% dos pacientes em estágios iniciais (I ou II) e 30,76% em estágios avançados (III ou IV). As outras causas de DRC (tubulopatias, doenças císticas, entre outras) representaram 13,46% dos casos, e todos estavam em estágios mais avançados (III e IV). Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com DRC são apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

A Tabela 3 mostra as medianas dos índices nos diferentes grupos de participantes (IA, IB, IIA, IIB, III e V) e a Tabela 4 mostra os índices em pacientes com DRC nos estágios 1 a 4 (grupo IV) e controles saudáveis (V).

A distribuição dos valores medianos dos índices (NLR, dNLR, LMR, SIRI AISI e SII) para os seis grupos (IA, IB, IIA, IIB, III e V) é mostrada na Figura 1.

Foi encontrada uma diferença para a NLR entre os seis grupos ( $P = 0,022$ ). Também realizamos comparações entre dois grupos de cada vez (grupo 1 vs. grupo 2, grupo 1 vs. grupo 3, e assim por diante). No entanto, nenhuma diferença foi observada entre os pares de grupos. Não houve diferença na dNLR entre os seis grupos estudados ( $P = 0,099$ ). Para a LMR, observou-se uma diferença ao comparar os seis grupos ( $P < 0,001$ ). Nas comparações entre dois grupos de cada vez, a LMR foi menor quando comparados os grupos IB versus V e IIB versus V ( $P = 0,047$  e  $P = 0,031$ , respectivamente). Para o SIRI, a comparação revelou diferenças entre os seis grupos ( $P = 0,003$ ), com valores mais elevados no grupo III em comparação com o grupo V ( $P = 0,030$ ). Para o AISI, na comparação entre os seis grupos, foi observada uma

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS E DOLESCENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO

Parâmetros	Subgrupo IA (n = 12)	Subgrupo IB (n = 8)	Subgrupo IIA (n = 9)	Subgrupo IIB (n = 16)	Grupo III (n = 7)	Grupo IV (n = 52)	Grupo V (n = 33)
<b>Idade (anos)<sup>b</sup></b>	11,50 (4,0)	13,50 (5,0)	14,0 (5,0)	13,50 (5,0)	15,0 (8,0)	14,0 (5,0)	12,0 (5,0)
<b>Sexo<sup>c</sup></b>							
<b>Masculino [n(%)]</b>	8 (67)	4 (50)	4 (44)	14 (88)	2 (29)	32 (62)	21 (54)
<b>Feminino [n(%)]</b>	4 (33)	4 (50)	5 (56)	2 (12)	5 (71)	20 (48)	12 (36)
<b>Altura<sup>a</sup></b>	1,43 (0,12)	1,45 (0,26)	1,49 (0,15)	1,42 (0,26)	1,42 (0,29)	1,43 (0,21)	1,56 (0,16)
<b>Peso<sup>a</sup></b>	44,28 (16,12)	39,54 (15,23)	43,26 (15,08)	35,75 (17,49)	32,94 (14,31)	39,22 (15,99)	49,58 (16,45)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>	20,60 (7,50)	16,65 (8,78)	17,90 (9,10)	15,85 (3,47)	14,20 (3,60)	17,35 (5,65)	19,38 (3,49)
<b>Pressão arterial</b>							
<b>Sistólica<sup>b</sup></b>	100 (18,0)	105 (19,0)	110 (17,0)	110 (25,0)	110 (26,0)	109 (16,25)	–
<b>Diastólica<sup>b</sup></b>	60,0 (12,0)	70,0 (17,0)	70,0 (17,0)	70,0 (20,0)	65,0 (22,0)	70,0 (10,0)	
<b>Medicamento hipotensor [n(%)]<sup>c</sup></b>							
<b>Losartan</b>	3 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	5 (10)	0 (0)
<b>IECA [n(%)]<sup>c</sup></b>	8 (67)	4 (50)	4 (44)	10 (63)	4 (57)	30 (58)	0 (0)
<b>Omega 3<sup>c</sup></b>	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,0)	0 (0)
<b>Sinvastatina<sup>c</sup></b>	2 (17)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (12)	0 (0)
<b>Medicamentos imunossupressores [n(%)]<sup>c</sup></b>	8 (67)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (23)	0 (0)
<b>Tratamento para anemia<sup>c</sup></b>	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (43)	5 (10)	0 (0)

<sup>a</sup>Distribuição normal: Variáveis apresentadas como média e desvio padrão.

<sup>b</sup>Distribuição não normal: Variáveis apresentadas como mediana e intervalo interquartil.

<sup>c</sup>Valor absoluto e relativo.

–Dados não encontrados.

Os dados paramétricos são apresentados como média ± desvio padrão. Os dados não-paramétricos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil (avaliação pelo teste Shapiro-Wilk de normalidade). IMC: índice de massa corporal; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA: antagonistas dos receptores de angiotensina.

**Grupo I:** Glomerulopatias – DRC todos os estágios (n = 20); **Subgrupo IA:** Glomerulopatias – DRC estágios 1 e 2 (n = 12); **Subgrupo IB:** Glomerulopatias – DRC estágios 3 e 4 (n = 8); **Grupo II:** CAKUT – DRC todos os estágios (n = 25); **Subgrupo IIA:** CAKUT – DRC estágios 1 e 2 (n = 9); **Subgrupo IIB:** CAKUT – DRC estágios 3 e 4 (n = 16); **Grupo III:** Outras etiologias – DRC estágios 3 e 4 (n = 7); **Grupo IV:** Grupo DRC estágio 1 ao 4 (IA, IIA, IB, IIB, III) (n = 52); **Grupo V:** Controle (n = 33).

diferença (P = 0,031), mas a comparação entre pares não apresentou nenhuma diferença. Por fim, não foi encontrada nenhuma diferença na comparação dos seis grupos para SII (P = 0,258). A distribuição dos valores de NLR, dNLR, LMR, SIRI, AISI e SII para o grupo de pacientes com DRC e controles saudáveis (IV e V) é mostrada na Figura 2.

Os índices LMR, SIRI e AISI foram significativamente diferentes no grupo DRC (IV) e controles (V) (P < 0,001; P = 0,001; P = 0,007,

respectivamente). As medianas e os intervalos interquartil para os valores de LMR foram 6,00 (3,88) para o grupo IV e 11,00 (4,50) para o grupo V. As medianas do SIRI foram de 0,60 (0,73) e 0,20 (0,10) para os grupos IV e V, respectivamente. Da mesma forma, as medianas do AISI foram 167,50 (194,70) e 73,70 (53,55) para os grupos IV e V, respectivamente. Não houve diferença para NLR, dNLR e SII (P = 0,104; P = 0,463 e P = 0,442, respectivamente).

**TABELA 2** PARÂMETROS LABORATORIAIS DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES DOS GRUPOS IA, IB, IIA, IIB, III E V

Parâmetros	Subgrupo IA (n = 12)	Subgrupo IB (n = 8)	Subgrupo IIA (n = 9)	Subgrupo IIB (n = 16)	Grupo III (n = 7)	Grupo V (n = 33)	p
<b>Hemácias (n° × 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	4,59 (0,39)	4,41 (1,27)	4,39 (0,42)	4,39 (0,68)	4,02 (0,66)	4,75 (0,44)	0,095
<b>Hemoglobina (g/dL)<sup>a</sup></b>	13,9 (1,24)	12,08 (2,32)	12,57 (0,99)	12,24 (1,22)	11,78 (1,76)	13,46 (1,17)	0,006
<b>Hematócrito (%)<sup>a</sup></b>	39,01 (3,68)	35,83 (6,71)	37,77 (2,38)	37,34 (4,18)	35,90 (6,05)	39,99 (3,92)	0,069
<b>Plaquetas (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	314,50 (103,25)	269,00 (427,75)	241,00 (76,00)	244,00 (56,50)	258,00 (198,50)	282,00 (72,25)	0,146
<b>Global de leucócitos (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	5,97 (3,90)	13,40 (7,20)	6,04 (2,85)	2,80 (2,52)	12,54 (11,48)	5,70 (1,90)	0,257
<b>Neutrófilo (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	2,40 (1,79)	11,10 (7,69)	3,59 (2,29)	2,70 (1,70)	9,11 (11,02)	2,81 (1,58)	0,094
<b>Linfócito (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	2,65 (1,29)	2,69 (2,51)	2,00 (1,21)	2,37 (2,10)	2,54 (1,14)	2,41 (0,78)	0,566
<b>Monócito (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	0,60 (0,60)	0,60 (0,10)	0,3 (0,2)	0,35 (0,22)	0,45 (0,10)	0,20 (0,10)	0,002
<b>Eosinófilo (n° × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	0,24 (0,19)	0,46 (0,52)	0,32 (0,34)	0,29 (0,40)	0,33 (0,29)	0,14 (0,20)	0,235
<b>TFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	–	26,37 (15,79)	85,33 (23,91)	33,57 (14,64)	36,50 (11,50)	–	<0,001
<b>Ureia (mg/dL)<sup>a</sup></b>	–	83,25 (26,04)	40,50 (10,19)	102,8 (43,85)	90,0 (10,68)	–	<0,001
<b>Creatinina (mg/dL)<sup>a</sup></b>	–	3,67 (1,71)	1,15 (0,37)	3,02 (1,18)	2,59 (0,95)	–	<0,001
<b>Ácido úrico (mg/dL)<sup>a</sup></b>	–	5,82 (1,49)	6,87 (1,71)	7,11 (1,32)	6,17 (1,25)	–	<0,001
<b>Sódio (mmol/L)<sup>a</sup></b>	–	141,00 (3,16)	140,83 (2,64)	142,10 (2,60)	139,00 (1,83)	–	0,282
<b>Potássio (mmol/L)<sup>a</sup></b>	–	4,41 (1,04)	4,72 (0,34)	5,19 (0,60)	4,93 (0,59)	–	0,041
<b>Cloro (mmol/L)<sup>a</sup></b>	102,57 (1,90)	106,00 (5,65)	–	106,00 (1,41)	–	–	0,008
<b>Fósforo (mg/dL)<sup>b</sup></b>	5,10 (1,00)	5,25 (0,0)	–	5,40 (0,29)	–	–	0,644
<b>Cálcio (mg/dL)<sup>a</sup></b>	9,55 (0,43)	10,00 (0,56)	–	9,45 (0,21)	–	–	0,081
<b>Magnésio (mg/dL)<sup>b</sup></b>	1,90 (0,50)	1,75 (0,0)	–	–	–	–	0,477
<b>PTH (pg/mL)<sup>b</sup></b>	–	252,00 (418,13)	62,55 (43,53)	176,00 (188,30)	132,50 (17,00)	–	0,006
<b>Proteínas totais (g/dL)<sup>a</sup></b>	6,56 (1,22)	–	–	7,73 (0,38)	–	–	0,154
<b>Albumina (g/dL)<sup>a</sup></b>	4,17 (0,38)	4,15 (0,07)	–	3,85 (0,21)	–	–	0,484
<b>Colesterol total (mg/dL)<sup>b</sup></b>	–	161,00 (102,00)	155,50 (35,00)	150,00 (75,00)	166,00 (38,00)	–	0,386
<b>LDL (mg/dL)<sup>a</sup></b>	–	82,85 (12,82)	89,98 (13,07)	78,65 (9,98)	76,50 (38,89)	–	0,442
<b>HDL (mg/dL)<sup>a</sup></b>	–	52,00 (15,66)	45,50 (11,02)	55,14 (26,55)	56,50 (0,71)	–	0,526
<b>Triglicérides (mg/dL)<sup>b</sup></b>	–	95,00 (519,25)	80,50 (87,50)	89,00 (105,00)	165,00 (80,00)	–	0,228

<sup>a</sup>Distribuição normal: Dados paramétricos são apresentados como média ± desvio padrão (comparação por Teste ANOVA).

<sup>b</sup>Distribuição não normal: Dados não-paramétricos, apresentados como mediana (intervalo interquartil) (comparação por Kruskal Wallis).

<sup>c</sup>Valor absoluto e relativo.

–Dados não encontrados.

**Grupo I:** Glomerulopatias – DRC todos os estágios (n = 20); **Subgrupo IA:** Glomerulopatias – DRC estágios 1 e 2 (n = 12); **Subgrupo IB:** Glomerulopatias – DRC estágios 3 e 4 (n = 8); **Grupo II:** CAKUT – DRC todos os estágios (n = 25); **Subgrupo IIA:** CAKUT – DRC estágios 1 e 2 (n = 9); **Subgrupo IIB:** CAKUT – DRC estágios 3 e 4 (n = 16); **Grupo III:** Outras etiologias – DRC estágios 3 e 4 (n = 7); **Grupo V:** Controle (n = 33).

**TABELA 3** ÍNDICES DERIVADOS DO HEMOGRAMA DOS GRUPOS AVALIADOS

Grupos Índices	Subgrupo IA (n = 12)	Subgrupo IB (n = 8)	Subgrupo IIA (n = 9)	Subgrupo IIB (n = 16)	Grupo III (n = 7)	Grupo V (n = 33)	p
<b>NLR</b>	1.0 (0.79)	2.43 (10.17)	1.30 (1.27)	1.28 (0.81)	2.84 (2.27)	1.13 (0.64)	0.022*
<b>dNLR</b>	0.70 (0.60)	1.90 (5.28)	0.90 (0.85)	0.90 (0.53)	1.85 (0.25)	0.90 (0.45)	0.099*
<b>LMR</b>	3.70 (3.60)	4.60 (5.10) <sup>a</sup>	6.10 (11.25)	6.70 (2.95) <sup>b</sup>	5.30 (3.97)	11.00 (4.50) <sup>ab</sup>	P < 0.001*
<b>SIRI</b>	0.90 (0.80)	1.65 (6.25)	0.30 (0.60)	0.50 (0.52)	0.25 (1.0) <sup>c</sup>	0.20 (0.10) <sup>c</sup>	0.003*
<b>AISI</b>	241.40 (-)	484.50 (1207.43)	67.70 (142.75)	120.10 (128.05)	236.55 (515.47)	73.30 (53.55)	0.031*
<b>SII</b>	308.30 (-)	721.45 (1943.50)	475.60 (349.85)	344.70 (238.05)	552.50 (1461.20)	310.40 (215.15)	0.258*

\*p < 0.05 (comparison by Kruskal Wallis).

<sup>a</sup>Pós-teste de Dunn p = 0.047.

<sup>b</sup>Pós-teste de Dunn p = 0.031.

<sup>c</sup>Pós-teste de Dunn p = 0.030.

Os dados não-paramétricos são apresentados como mediana (intervalo interquartil) (comparação por Kruskal Wallis).

**Grupo I:** Glomerulopatias – DRC todos os estágios (n = 20); **Subgrupo IA:** Glomerulopatias – DRC estágios 1 e 2 (n = 12); **Subgrupo IB:** Glomerulopatias – DRC estágios 3 e 4 (n = 8); **Grupo II:** CAKUT – DRC todos os estágios (n = 25); **Subgrupo IIA:** CAKUT – DRC estágios 1 e 2 (n = 9); **Subgrupo IIB:** CAKUT – DRC estágios 3 e 4 (n = 16); **Grupo III:** Outras etiologias – DRC estágios 3 e 4 (n = 7); **Grupo V:** Controle (n = 33). **NLR:** Relação neutrófilo/linfócito; **dNLR:** Relação Neutrófilo-Linfócito derivado; **LMR:** Relação Linfócito-Monócito; **SIRI:** Índice de resposta à inflamação sistêmica; **AISI:** Índice Agregado de Inflamação Sistêmica ou Índice de Inflamação Sistêmica Agregado; **SII:** Índice de Imunoinflamação Sistêmica.

**TABELA 4** ÍNDICES DERIVADOS DO HEMOGRAMA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS E GRUPO CONTROLE

Grupos Índices	Grupo IV (n = 52)	Grupo V (n = 33)	p
<b>NLR</b>	1.43 (1.10)	1.13 (0.64)	0.104*
<b>dNLR</b>	1.05 (0.83)	0.90 (0.45)	0.463*
<b>LMR</b>	6.00 (3.88)	11.00 (4.50)	P < 0.001*
<b>SIRI</b>	0.60 (0.73)	0.20 (0.10)	0.001*
<b>AISI</b>	167.50 (194.70)	73.30 (53.55)	0,007*
<b>SII</b>	353.60 (301.35)	310.40 (215.15)	0.442*

\*p < 0.05 (Mann-Whitney comparison).

Os dados não-paramétricos são apresentados como mediana (intervalo interquartil).

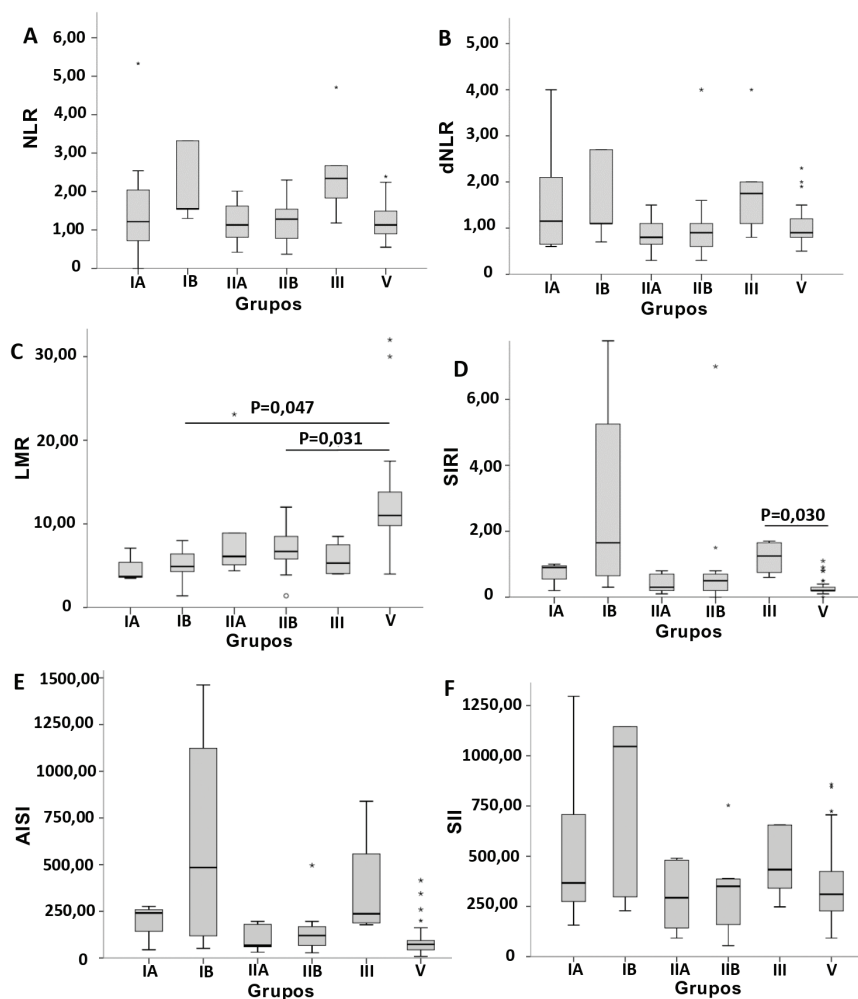
**Grupo IV:** Grupo DRC estágio 1 ao 4 (n = 52); **Grupo V:** Controle (n = 33). **NLR:** Relação neutrófilo/linfócito; **dNLR:** Relação Neutrófilo-Linfócito derivado; **LMR:** Relação Linfócito-Monócito; **SIRI:** Índice de resposta à inflamação sistêmica; **AISI:** Índice Agregado de Inflamação Sistêmica ou Índice de Inflamação Sistêmica Agregado; **SII:** Índice de Imunoinflamação Sistêmica.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, todos os grupos de DRC apresentaram parâmetros de hemácias dentro do valor de referência, inclusive os grupos em estágios avançados (para idades entre 1 e 6 anos, os valores de referência para hemácias, hemoglobina e hematócrito

são  $4,5 \pm 0,6 \times 10^{12}/L$ ;  $12,6 \pm 1,5$  g/dL;  $37 \pm 3\%$ ; de 6 a 12 anos,  $4,5 \pm 0,6 \times 10^{12}/L$ ;  $12,5 \pm 1,5$  g/dL;  $40 \pm 3\%$ ; e acima de 12 anos de idade,  $5,0 \pm 1,5 \times 10^{12}/L$ ;  $14,0 \pm 2$  g/dL;  $35 \pm 10\%$ , respectivamente)<sup>19</sup>. Deve-se observar que 16% dos pacientes em estágio avançado estavam sendo tratados com eritropoietina recombinante (EPO) para prevenir a anemia. Da mesma forma, a contagem de plaquetas de todos os grupos estava dentro do valor de referência (entre 150 e  $450 \times 10^3/mm^3$ )<sup>19</sup>.

Em relação à contagem global de leucócitos, os grupos de glomerulopatias e CAKUT em estágio inicial e o grupo controle (IA, IIA e V) apresentaram valores normais: 5,0 a  $13,0 \times 10^9/L$  para crianças de 2 a 12 anos e 4,0 a  $11,0 \times 10^9/L$  para crianças com 12 anos ou mais. A contagem diferencial de leucócitos revelou que os grupos com DRC causada por glomerulopatias em estágios avançados e outras etiologias (IB e III) apresentaram neutrofilia, com valores de 11,10 e  $9,11 \times 10^3/mm^3$ , respectivamente (o valor de referência é de 2 a  $7 \times 10^3/mm^3$ )<sup>19</sup>. A inflamação em doenças crônicas é caracterizada pela predominância de fenômenos vasculares com aumento da permeabilidade e aumento do número de neutrófilos, que desempenham seu papel no sítio inflamatório por meio da diapedese<sup>20</sup>. Por esse processo, as células migram da corrente sanguínea



**Figura 1.** A) Valores de RNL nos grupos; B) Valores de dRNL nos grupos; C) Valores de RLM nos grupos; D) Valores de Siri nos grupos. Subgrupo IA: Glomerulopatias – DRC estágios 1 e 2 (n = 12); Subgrupo IB: Glomerulopatias – DRC estágios 3 e 4 (n = 8); Subgrupo IIA: *CAKUT* – DRC estágios 1 e 2 (n = 9); Subgrupo IIB: *CAKUT* – DRC estágios 3 e 4 (n=16); Grupo III: Outras etiologias – DRC estágios 3 e 4 (n = 7); Grupo V: Controle (n = 33). RNL: Relação neutrófilo-linfócito; dRNL: Relação neutrófilo-linfócito-derivado; RLM: Relação linfócito-monócito; Siri: Índice de resposta à inflamação sistêmica; AISI: Índice agregado de inflamação sistêmica; SII: Índice de imunoinflamação sistêmica ou Índice sistêmico de imunoinflamação.

para o sítio de inflamação, onde são necessárias para atuar em uma resposta inflamatória/regenerativa<sup>9,21</sup>.

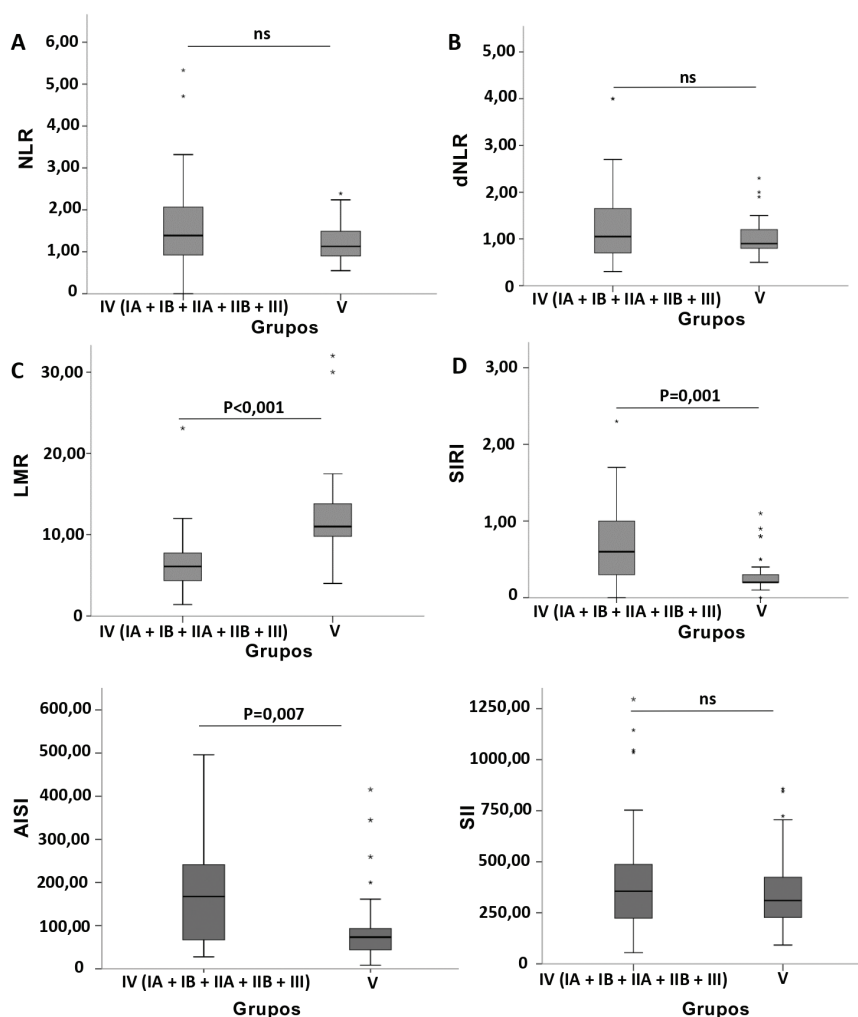
Os monócitos são células altamente reativas nos processos inflamatórios. Nos tecidos, eles atuam nas respostas imunes M1 ou M2 e, dependendo do estímulo, podem exacerbar ou atenuar a inflamação<sup>16</sup>. Os valores medianos para a contagem de monócitos de cada grupo permaneceram dentro dos valores de referência, de  $0,2$  a  $1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ <sup>22</sup>, assim como para linfócitos e eosinófilos, de  $1,0$  a  $3,0 \times 10^3/\text{mm}^3$  e de  $0,02$  a  $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , respectivamente<sup>22</sup>.

Normalmente, o status da função renal é avaliado por marcadores como TFG, creatinina, ureia e ácido úrico. Alterações nesses parâmetros são sugestivas de comprometimento da função renal<sup>3,18</sup>.

A TFG é útil na classificação da DRC, e foram observadas diferenças na TFG entre os grupos avaliados. Todos os grupos de DRC apresentaram médias de TFG inferiores aos valores de referência, o que permitiu a classificação por estágio dos pacientes com DRC estudados. Os grupos em estágios avançados de DRC (IB, IIB e III) apresentaram TFG mais baixa, corroborando os achados da literatura<sup>3,18,23,24</sup>.

Todos os grupos de DRC apresentaram níveis séricos de ureia superiores aos valores de referência ( $8$  a  $36 \text{ mg/dL}$ )<sup>25</sup>, e aqueles com DRC em estágio avançado apresentaram os níveis mais elevados. Os níveis séricos de creatinina também foram altos em todos os grupos de DRC, e os grupos em estágios avançados (IB, IIB e III) apresentaram níveis ainda mais elevados.





**Figura 2.** A) Valores de RNL nos grupos DRC e controle; B) Valores de dRNL nos grupos DRC e controle; C) Valores de RLM nos grupos DRC e controle; D) Valores de Siri nos grupos DRC e controle. Grupo IV (IA, IB, IIA, IIB, III) Grupo DRC (n = 52); Grupo V: Controle (n = 33). RNL: Relação neutrófilo-linfócito; dRNL: Relação neutrófilo-linfócito-derivado; RLM: Relação linfócito-monócito; Siri: Índice de resposta à inflamação sistêmica; AISI: Índice agregado de inflamação sistêmica; SII: Índice de imunoinflamação sistêmica ou Índice sistêmico de imunoinflamação.

Sabe-se que o ácido úrico se acumula no sangue na DRC, elevando seus níveis circulantes<sup>25,26</sup>. Em concordância com a literatura, foram obtidos valores acima dos valores de referência (0,5 a 6mg/dL) para os grupos CAKUT e outras etiologias.

A regulação do equilíbrio hidroeletrólítico resulta da relação ganho e perda de eletrólitos/água. Se a ingestão de sódio ( $\text{Na}^+$ ) for elevada, sua reabsorção pelos túbulos renais é reduzida e, conseqüentemente, um volume maior de urina é produzido. O cloro ( $\text{Cl}^-$ ) também participa desse processo, mas uma quantidade menor de cloro é eliminada. Outros íons, como o potássio ( $\text{K}^+$ ), o  $\text{Ca}^{2+}$ , e o fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) desempenham um papel nesse processo. Entretanto, as lesões renais resultam em alterações na função dos túbulos renais, comprometendo o equilíbrio hidroeletrólítico<sup>27,28</sup>.

Todos os grupos de DRC apresentaram níveis de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  dentro dos valores de referência (132 a 145mEq/L e 3,5 a 5,1mEq/L, respectivamente)<sup>25</sup>. Isso provavelmente ocorre porque os pacientes com DRC, a partir do segundo estágio, fazem determinações periódicas desses íons, e medidas de intervenção são prontamente adotadas quando se detectam alterações para restaurar o equilíbrio hidroeletrólítico<sup>18,36</sup>. Para todos os grupos avaliados, os níveis médios de cloro estavam dentro da faixa de referência (97 a 106 mEq/L)<sup>25</sup>.

Sabe-se que o equilíbrio dos níveis de cálcio é controlado pela ação do paratormônio (PTH), produzido pelas glândulas paratireoides. Em casos de perda ou redução de cálcio, o PTH atua em nível renal, promovendo a reabsorção de  $\text{Ca}^{2+}$  e estimulando sua

liberação do tecido ósseo. O PTH também atua nos rins, reduzindo a reabsorção de  $\text{PO}_4^{3-}$ <sup>27,28</sup>.

Todos os pacientes com DRC apresentaram níveis de cálcio dentro dos valores de referência (8,8 a 10,8 mg/dL)<sup>25</sup>, uma vez que são monitorados e tratados quando necessário<sup>19,36</sup>. No entanto, os níveis de PTH estavam muito elevados em comparação com os valores de referência (18,5 a 88,0pg/mL), especialmente em grupos de estágios avançados de DRC. Isso ocorre porque as doenças renais causam uma alteração nos níveis de cálcio devido à sua perda na urina, o que resulta em uma maior liberação de PTH, aumentando os níveis de cálcio na circulação como uma tentativa de evitar a perda de cálcio<sup>29</sup>.

Sabe-se que na DRC, especialmente quando causada por glomerulopatias, há uma alteração no perfil lipídico devido às perdas renais e à consequente estimulação da produção hepática de lipoproteínas<sup>28</sup>. Apesar disso, todos os grupos estudados apresentaram medianas de colesterol total dentro dos valores de referência (<170 mg/dL)<sup>25</sup>.

#### ÍNDICES DE CONTAGEM DE CÉLULAS SANGUÍNEAS

Todos os grupos de DRC em estágios avançados apresentaram valores mais elevados de NLR em comparação com o grupo controle (V). Isso demonstra que a progressão da DRC com deterioração da função renal está associada à inflamação<sup>11,14</sup>. No entanto, não houve diferença ao comparar os grupos de pacientes com DRC (todas as etiologias nos estágios 1 a 4) (IV) com o grupo controle (V). Para dNLR e SII, não houve diferença ao comparar os grupos com DRC entre si ou em relação aos controles.

A LMR apresentou um valor menor nos pacientes com DRC em comparação com o grupo controle, o que sugere maior inflamação nos pacientes com DRC. Para os pacientes com glomerulopatias em estágio avançado (IB) e CAKUT em estágio avançado (IIB), a LMR apresentou valores significativamente mais baixos em comparação ao grupo controle (V), sugerindo que quanto maior o nível inflamatório, maior a progressão da DRC<sup>30,31,35,37</sup>. A LMR foi menor nos grupos com glomerulopatias em estágio inicial e avançado (IA e IB). Sabe-se que, nas glomerulopatias, o processo inflamatório deletério afeta as células endoteliais glomerulares e, portanto, a LMR pode estar associada a disfunções endoteliais<sup>16</sup>.

Em relação ao SIRI, todos os grupos (glomerulopatias em estágios iniciais e avançados, CAKUT em

estágios iniciais e avançados e DRC de outras etiologias) apresentaram valores superiores aos do grupo controle (V). No entanto, a diferença foi observada apenas entre os pacientes com DRC de outras etiologias em estágio avançado (III) e o grupo controle (V). Ao comparar o grupo de pacientes com DRC (IV) com o grupo controle (V), o SIRI foi significativamente aumentado no grupo DRC IV. Sabe-se que quanto maior a progressão da DRC e a deterioração da função renal, maior o processo inflamatório parenquimatoso<sup>32,33,37</sup>. Esse índice revela uma relação entre neutrófilos, linfócitos e monócitos e permite avaliar a ação inflamatória. Sabe-se que os neutrófilos são capazes de promover a inflamação no microambiente (parênquima renal) e inibir a atividade dos linfócitos com supressão da resposta regulatória das células T e ativação das células macrofágicas. Assim, com um numerador maior (neutrófilos e monócitos) e um denominador menor (linfócitos), o escore SIRI aumenta, refletindo o estado inflamatório<sup>13,17</sup>.

O AISI apresentou uma tendência de valores mais elevados em estágios avançados da DRC (IB e IIB) em comparação com os estágios iniciais em cada etiologia. Como um marcador de inflamação, o AISI está associado ao óbito. Valores mais elevados de AISI indicam probabilidade de sobrevida reduzida em pacientes com COVID-19 e fibrose pulmonar idiopática e, neste último, é possível determinar a gravidade e o estágio da doença<sup>34</sup>, mesmo que nenhuma diferença tenha sido encontrada ao comparar dois grupos de cada vez. Portanto, é possível observar a diferença ao comparar os grupos de DRC e controle, revelando o estado inflamatório. Entretanto, a determinação do AISI não foi considerada um marcador de inflamação em pacientes com DRC, tanto em crianças quanto em adultos.

#### CONCLUSÃO

Diversos fatores desempenham um papel na DRC, como genética, estilo de vida, idade, condição imunológica, estresse oxidativo, estado urêmico e infecções, o que a caracterizam como uma doença multifatorial e heterogênea. A resposta inflamatória no parênquima renal é complexa e com dualidades, dependendo de fatores intrínsecos de cada paciente.

Assim, na idade pediátrica, essa complexidade se soma a outras peculiaridades, como crescimento infantil, perfil endócrino, adaptação ambiental e social, estresses emocionais e orgânicos, bem como respostas inflamatórias. Os dados obtidos nesse

estudo pioneiro, envolvendo crianças e adolescentes brasileiros com DRC, nos permitem inferir que os índices derivados da contagem de células sanguíneas, como o LMR e o SIRI, são promissores para determinar o estado inflamatório de crianças e adolescentes com DRC de acordo com a etiologia e o estágio.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os participantes deste estudo.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AJS, PNA e LMSD tiveram acesso total a todos os dados do estudo e assumem a responsabilidade pela integridade e precisão da análise dos dados. PNA e LMSD também conceberam e projetaram os experimentos. AJS, PNA e APLM realizaram os experimentos e analisaram os dados. ACSS participou da triagem e seleção dos pacientes para este estudo. AJS, PNA e ACSL redigiram o artigo.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para este artigo:

Tabela s1 - Classificação dos estágios da Doença Renal Crônica.

Tabela s2 - Critérios de inclusão e exclusão para crianças com DRC.

Tabela s3 - Critérios de inclusão e exclusão para o grupo controle.

## REFERÊNCIAS

- Lee SA, Noel S, Sadasivam M, Hamad AR, Rabb H. Role of immune cells in acute kidney injury and repair. *Nephron Clin Pract.* 2017;137(4):282–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000477181>. PubMed PMID: 28601878.
- Marinho AW, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalence of chronic renal disease among Brazilian adults: a systematic review. *Cad Saude Colet.* 2017;25(3):379–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 13;3(1):1–135. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.76>
- Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2016;41(1-3):211–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000441737>. PubMed PMID: 26766175.
- Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F, World Kidney Day Steering Committee. In time: averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(1):5–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.05.008>. PubMed PMID: 26846738.
- Belangero VM, Prates LC, Watanabe A, Schwartsman BS, Nussenzweig P, Cruz NA, et al. Prospective cohort analyzing risk factors for chronic kidney disease progression in children. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(5):525–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.07.015>. PubMed PMID: 28982638.
- Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):208–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>. PubMed PMID: 30968930.
- Vianna HR, Soares BM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2011;33(3):351–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000300012>. PubMed PMID: 22042353.
- Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):84–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000368940>. PubMed PMID: 25662331.
- Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Front Immunol.* 2017;8:405. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>. PubMed PMID: 28484449.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):6–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>. PubMed PMID: 32283162.
- Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1137. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-5051-9>. PubMed PMID: 30453914.
- He Q, Li L, Ren Q. The Prognostic value of preoperative systemic inflammation response index (SIRI) in patients with High-grade glioma and the establishment of a nomogram. *Front Oncol.* 2021;(11):1–15.
- Rios DR, Pinheiro MB, Oliveira Jr WV, Gomes KB, Carvalho AT, Martins-Filho OA, et al. Cytokine signature in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Dis Markers.* 2017; 2017:9678391. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9678391>. PubMed PMID: 28819334.
- Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Cikirkci GK, Sahin N, et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2019;85(5):578–87. PubMed PMID: 29936214.
- Balta S, Demirel Z, Aparci M, Yildirim AO, Ozturk C. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol.* 2016;69(1):88–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203233>. PubMed PMID: 26307075.
- Zheng Y, Chen Y, Chen J, Chen W, Pan Y, Bao L, et al. Combination of systemic inflammation response index and platelet-to-lymphocyte ratio as a novel prognostic marker of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Front Oncol.* 2019;9:914. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00914>. PubMed PMID: 31620369.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease. *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>. PubMed PMID: 15882252.
- Bain BJ, Bates I, Laffan MA. *Practical haematology.* 12th ed. USA: Elsevier; 2017.
- Gavins FN, Hickey MJ. Annexin A1 and the regulation of innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2012;3(3):1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00354>. PubMed PMID: 23230437.

21. Norlander AE, Saleh MA, Madhur MS. CXCL16: a chemokine causing chronic kidney disease. *Hypertension*. 2014;62(6):1008–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01954>. PubMed PMID: 24060889.
22. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinelli E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): a novel prognostic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med*. 2021;10(18):1–11.
23. Kirsztajn GM, Salgado Fo N, Draibe SN, Netto MV, Thomé FS, Souza E, et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):63–73. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140012>. PubMed PMID: 24676617.
24. Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(7):385–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.62>. PubMed PMID: 21629228.
25. Gaw A, Murphy MJ, Srivastava R, Cowan RA, O'Reilly DS. *Clinical biochemistry*. 5th ed. USA: Elsevier; 2015.
26. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011;33(1):93–108. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>. PubMed PMID: 21541469.
27. Hall JE, Guyton AC. *Medical physiology*. 14th ed. USA: Elsevier; 2020.
28. Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology: the essentials*. 4th ed. USA: Wolters Kluwer business; 2009.
29. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):583–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw047>. PubMed PMID: 27478602.
30. Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, Romagnani P, Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):1–15. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20194941>. PubMed PMID: 31590461.
31. Kimmel PL, Rosenberg ME. Inflammation in Chronic Kidney Disease. In: Elsevier Science 2nd ed. *Chronic Renal Disease*. Washington: Elsevier; 2020. p. 199–212. S Chapter 4 - Pathophysiology
32. Gungor O, Unal HU, Guclu A, Gezer M, Eyllen T, Guzel FB, et al. IL-33 and ST2 levels in chronic kidney disease: associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178939. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178939>. PubMed PMID: 28614418.
33. Chen WY, Li LC, Yang JL. Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):1–15. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18040783>. PubMed PMID: 28387719.
34. Hamad AH, Aly MM, Abdelhameid MA, Ahmed SA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE, et al. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive Care Unit in COVID-19 patients: a multicentric study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;12(1):64–73. PubMed PMID: 34904189.
35. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, et al. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):848–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn547>. PubMed PMID: 18840891.
36. Park KS, Hwang YJ, Cho MK, Ko CW, Ha S, Kang HG, et al. Quality of life in children with end-stage renal disease based on a PedsQL ESRD module. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2293–300. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2262-1>. PubMed PMID: 22832667.
37. Nogueira PC, Paz IP. Signs and symptoms of developmental abnormalities of the genitourinary tract. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3, Suppl 1):S57–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.01.006>. PubMed PMID: 26994452.
38. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(4):687–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1316-5>. PubMed PMID: 19844747.
39. Nogueira PC, Feltran LS, Camargo MF, Leão ER, Benninghover JR, Gonçalves NZ, et al. Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011;57(4):436–41. PubMed PMID: 21876928.
40. Martelli A. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure Blood Pressure. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(10):602–9. PubMed PMID: 22926246.