

## **Avaliação do desenvolvimento de Injúria Renal Aguda em pacientes internados na UTI de um hospital do meio oeste de Santa Catarina**

**Evaluation of the development of Acute Kidney Injury in patients interned in the ICU of a hospital in the midwest of Santa Catarina**

**Evaluación de la evolución de la Daño Agudo Renal en pacientes internados en la UTI de un hospital del medio oeste de Santa Catarina**

Recebido: 13/02/2023 | Revisado: 27/02/2023 | Aceitado: 28/02/2023 | Publicado: 06/03/2023

**Thalita Aparecida Rampon**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8210-3729>  
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil  
E-mail: [thalitarampon@hotmail.com](mailto:thalitarampon@hotmail.com)

**Jéssica Camile Favarin**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7825-0590>  
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil  
E-mail: [je\\_favarin@hotmail.com](mailto:je_favarin@hotmail.com)

### **Resumo**

Injúria renal aguda (IRA) é a perda súbita da função renal ao longo de um determinado tempo, gerando um acúmulo de substâncias como ureia e creatinina, podendo ou não apresentar diurese diminuída. O presente trabalho teve por objetivo analisar a incidência e o quadro clínico de pacientes que desenvolveram IRA durante o período de internação em uma UTI de um hospital do meio oeste de Santa Catarina. A metodologia consistiu em realizar um levantamento de dados de abordagem quantitativa, através da análise dos dados coletados em prontuário da referida UTI. A partir da análise de 77 prontuários, constatou-se que 15,58% dos internados evoluíram com IRA. Dos pacientes acometidos por IRA, 83,33% eram do sexo masculino e 16,67% do sexo feminino, na faixa etária prevalente foi de 51 a 55 anos, além de idosos, com idade maior que 60 anos. Em relação a mortalidade, 91,67% evoluíram a óbito. Os fatores de risco encontrados nos pacientes foram o tempo de internação na unidade, doenças prévias e motivos de internação por patologias cardíacas, pulmonares e cirúrgicas, além de medicamentos nefrotóxicos e idade. É fundamental que medidas mais cautelosas e maiores recursos sejam disponibilizadas aos hospitais, para que estes possam melhorar e reduzir a incidência e a mortalidade proveniente de IRA.

**Palavras-chave:** Unidade de terapia intensiva; Insuficiência renal; Doença aguda; Biomarcadores; Óbito.

### **Abstract**

Acute kidney injury (AKI) is the sudden loss of kidney function over a period of time, generating an accumulation of substances such as urea and creatinine, with or without decreased diuresis. The present study analyzed the incidence and clinical status of patients who developed ARF during their stay in an ICU at a hospital in the midwest of Santa Catarina. The methodology consisted of carrying out a data survey with a quantitative approach, through the analysis of data collected from the ICU's medical records. From the analysis of 77 medical records, it was found that 15.58% of hospitalized patients evolved with ARI. Of the patients affected by ARI, 83.33% were male and 16.67% female, the prevalent age group was 51 to 55 years, in addition to the elderly, aged over 60 years. Regarding mortality, 91.67% died. The risk factors found in the patients were the length of stay in the unit, previous illnesses and reasons for hospitalization due to cardiac, pulmonary and surgical pathologies, in addition to nephrotoxic drugs and age. It is essential that more cautious measures and greater resources be made available.

**Keywords:** Intensive care unit; Renal insufficiency; Acute disease; Biomarkers; Death.

### **Resumen**

El daño renal agudo (IRA) es la pérdida repentina de la función renal durante un período de tiempo, generando una acumulación de sustancias como la urea y la creatinina, con o sin disminución de la diuresis. El presente estudio analizó la incidencia y el estado clínico de los pacientes que desarrollaron IRA durante su estancia en una UTI de un hospital del Medio Oeste de Santa Catarina. La metodología consistió en realizar un levantamiento de datos con abordaje cuantitativo, a través del análisis de los datos recolectados de las historias clínicas de la UCI. Del análisis de 77 historias clínicas se encontró que el 15,58% de los pacientes hospitalizados evolucionaron con IRA. De los pacientes afectados por IRA, el 83,33% eran del sexo masculino y el 16,67% del sexo femenino, el grupo etario

prevalente fue el de 51 a 55 años, además de los ancianos, mayores de 60 años. En cuanto a la mortalidad, el 91,67% fallecieron. Los factores de riesgo encontrados en los pacientes fueron el tiempo de estancia en la unidad, enfermedades previas y motivos de hospitalización por patologías cardíacas, pulmonares y quirúrgicas, además de los fármacos nefrotóxicos y la edad. Es fundamental que se disponga de medidas más cautelosas y de mayores recursos.

**Palabras clave:** Unidad de cuidados intensivos; Insuficiencia renal; Enfermedad aguda; Biomarcadores; Muerte.

## 1. Introdução

Os rins desempenham diversas funções essenciais ao organismo humano para manter a homeostase corporal, além de processos de filtração, regulação do equilíbrio eletrolítico, ácido-base, pressão arterial, produção de eritropoietina e secreção de prostaglandinas. O sistema renal possui, ainda, a capacidade compensatória, isto é, se um dos rins não estiver em pleno funcionamento devido a uma lesão, o outro consegue realizar a função de forma adequada (José Geraldo Dângelo & Carlo Americo Fattini, 2011; Smeltzer et al, 2012). Existem poucos estudos sobre doenças renais, porém, sabe-se que mais de 750 milhões de pessoas no mundo são afetadas por patologias nesse sistema, ainda que os índices dependam de fatores socioeconômicos, culturais e políticos, o impacto das doenças renais é altamente significativo, mesmo em países desenvolvidos (Crews et al, 2019).

A lesão renal aguda (LRA), ou injúria renal aguda (IRA), é a perda súbita da função renal ao longo de um determinado tempo, gerando um acúmulo de substâncias como ureia e creatinina, podendo ou não apresentar diurese diminuída (Martínez Gómez & Ortega Filártiga, 2018; Reis et al., 2022). Até o início do segundo milênio, a existência de inúmeras definições publicadas para IRA, dificultou a determinação de sua magnitude e a comparação entre os diferentes estudos sobre a temática. A uniformização na definição de IRA iniciou com a criação da primeira definição padronizada denominada RIFLE (do inglês Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage) em 2004. Após isso, algumas alterações foram realizadas até chegar no atual sistema de classificação do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome), publicada em 2012 (Ponce et al., 2011).

A IRA é classificada segundo os critérios da KDIGO AKI (Kidney Diseases Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury), que corresponde à análise laboratorial da creatinina sérica e de um critério clínico, o débito urinário (Reis et al., 2022). Em caso de divergência, considera-se o valor mais alto. Essa patologia tem grande incidência em pacientes internados em situação crítica, levando a uma alta probabilidade da necessidade de terapia de substituição renal, usada quando as complicações não podem ser gerenciadas apenas com terapia medicamentosa (Levey et al, 2020).

As principais formas de lesão renal são a aguda e a crônica e elas podem acontecer em decorrência de uso inadequado ou exacerbado de fármacos, além de algumas doenças de base, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), cardiopatias e neoplasias (Odawara et al., 2022). A etiologia da IRA discorre conforme o local em que o rim é afetado, dividindo em três grupos de causas: pré renal, renal e pós renal. Quando a área afetada é pré renal, normalmente se deve a uma perfusão inadequada e são quadros passíveis de serem revertidos. A lesão pós renal decorre de vários tipos de obstrução em áreas coletoras e relacionadas à micção. Já as causas renais incluem doenças e lesões intrínsecas, sendo as nefrotoxinas (incluindo fármacos) uma das mais comuns (Lima Menegat & Pires de Oliveira, 2021).

Com a evolução das técnicas e da própria medicina, as causas da IRA tiveram alterações. No início, as doenças renais primárias, como glomerulonefrite aguda e síndrome hemolítico-urêmica eram as principais causadoras da patologia em questão. Hoje, destacam-se a sepse, as cirurgias de grande porte, principalmente cardíacas, doenças de base, fármacos e problemas oncológicos. Todavia, em países com baixo desenvolvimento, a desidratação segue sendo uma causa importante (Crews, 2019).

O diagnóstico de IRA pode ser baseado na escala da KDIGO, o qual considera o aumento de creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL dentro de 48 horas; aumento de creatinina sérica maior ou igual a 1,5 vezes o valor de referência, o qual é conhecido ou presumido que tenha ocorrido dentro de uma semana e débito urinário inferior a 0,5 ml/kg/hr por mais de 6 horas

consecutivas (KDIGO, 2012). Após diagnosticada, deve-se fazer a classificação do estágio desenvolvido no paciente de acordo com a tabela 1.

**Tabela 1** - Estágios da IRA.

Estágio	Creatinina	Débito Urinário
1	1,5-1,9 vezes o basal, ou aumento $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h por 6-12 h
2	2,0 – 2,9 vezes o basal	$< 0,5$ ml/kg/h por $> 12$ h
3	3,0 vezes o basal, aumento $\geq 4,0$ mg/dl, necessidade de TSR ou em $< 18$ anos queda da TFG estimada para $< 35$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	$< 0,3$ ml/kg/h por $\geq 24$ h ou anúria $\geq 12$ h

Fonte: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (2012).

Após a classificação, dá-se início a uma gama de exames no intuito de descobrir a causa de tal complicação, que devem incluir a análise urinária com exame qualitativo de urina (EQU), hemograma e plaquetas, ureia, eletrólitos (principalmente sódio e potássio), glicemia sérica, provas de coagulação, marcadores inflamatórios, função hepática, urocultura, hemocultura e gasometria arterial. Devem ser solicitados, também, eletrocardiograma de repouso, radiografia de tórax e ultrassonografia de aparelho urinário (Luís et al., n.d.).

Ainda que tenha havido melhorias na identificação e tratamento da patologia, o número de óbitos é muito alto. Em 2010, mais de 2 milhões de pessoas morreram devido à falta de acesso à diálise. Estima-se, ainda, que cerca de 1,7 milhão por ano, morre em função da IRA, comprovando assim, a necessidade de investir em abordagens de detecção e de tratamento precoce. A IRA ocorre, normalmente, em ambiente hospitalar, sendo uma complicação extremamente comum, principalmente na unidade de terapia intensiva (UTI), associada à alta mortalidade (Herrera-Añazco et al., 2017)

Quando acometida em UTI, a IRA normalmente cursa com uma doença primária ou devido a fármacos utilizado para tratamento de base. Nesses casos, a lesão gerada ativa uma citocina pró inflamatória, a interleucina-18 – a qual é indicativo de isquemia-reperfusão renal nos túbulos proximais. Parikh e Devarajan (2008) demonstraram que a elevação da IL-18 em urina ocorre 24 horas antes da elevação da creatinina sérica. Além da elevação da IL-18, outros biomarcadores estão sendo propostos para um diagnóstico mais rápido, são eles: proteínas de baixo peso molecular (cistatina C,  $\alpha 1$ -microglobulina,  $\beta 2$ -microglobulina e proteína de ligação ao retinol (RBP)), enzimas tubulares (isoenzimas glutatíon-S-transferase, N-Acetil-B-(D)-Glucosaminidase) e biomarcadores induzíveis (gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL), netrina-1, molécula de lesão renal-1(KIM-1) (Barbosa et al., 2022; Nascimento, 2012; Peres et al., 2013).

Marcadores como a KIM-1, NGAL, IL-18, proteína C e a cistatina C mostraram-se com alta sensibilidade e especificidade para estadiamento da IRA, todavia nenhum destes é utilizado na prática clínica. Alguns ainda necessitam de mais estudos e outros não são utilizados devido ao seu alto custo financeiro, visto que são necessárias múltiplas dosagens para cada paciente internado em unidade de terapia intensiva (Barbosa et al., 2022; Chen, et al., 2019; Gharaibeh et al., 2018). Considerando esse tema de grande relevância, o presente estudo, baseado na alta mortalidade causada por IRA em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), analisou a incidência e o quadro clínico de pacientes que desenvolveram IRA durante o período de internação em uma UTI do meio oeste de Santa Catarina.

## 2. Metodologia

### 2.1 Tipo de Pesquisa

O presente trabalho realizou um levantamento de dados de abordagem quantitativa, considerando que o objetivo central foi analisar os dados coletados em prontuário da UTI de um hospital do meio-oeste de Santa Catarina e comparar com o

acervo referenciado. Segundo Pereira et al. (2018), a pesquisa de cunho quantitativo produz valores numéricos que podem demandar de técnicas estatísticas para análise dos dados coletados. Sendo de cunho exploratório, esta pesquisa objetivou o conhecimento sobre a questão norteadora: Qual o quadro clínico e a incidência de IRA em pacientes internados em uma UTI de um hospital do meio oeste de Santa Catarina?

## **2.2 População e Amostra**

Foram coletados os dados de débito urinário e creatinina sérica, bem como informações como sexo, faixa etária, patologias prévias, motivo de internação na UTI, medicações utilizadas e atestado de óbito ou de alta dos pacientes que apresentarem IRA durante a internação em uma UTI de um hospital do meio oeste de Santa Catarina, por um período de 8 meses (01/2022 a 08/2022).

## **2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Os critérios de inclusão do presente estudo foram os pacientes encaminhados para internação em UTI, sem distinção de gênero, sexo e idade, que desenvolveram IRA durante o período de internação. Sendo temas muito recente e não sendo objetivo de estudo do presente projeto, foram excluídos os pacientes internados em UTI COVID e pacientes que deram entrada devido a IRA ou que tiveram quadro de doença renal crônica agudizada, visto que o objetivo foi analisar o seu desenvolvimento na UTI.

## **2.4 Levantamento de Dados**

O levantamento de dados foi realizado através de análise de prontuários médicos disponibilizados pelo hospital em que foi realizado o estudo. Os dados não apresentaram identificação dos pacientes.

## **2.5 Análise dos Dados**

Os dados foram analisados utilizando planilhas eletrônicas do Microsoft Excel versão 8.0 para Windows e a estatística foi realizada pelo software Graph Pad Prism®.

## **2.6 Aspectos Éticos**

A execução do referido projeto de pesquisa ocorreu após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o parecer número 5.555.219. Foram respeitados os preceitos éticos de sigilo e não identificação dos prontuários utilizados.

## **3. Resultados**

Durante o período de coleta de dados, foram analisados 77 prontuários de pacientes admitidos na UTI no período de 01 de janeiro de 2022 a 31 de agosto de 2022. Destes, 12 (15,58%) evoluíram com IRA, sendo que 10 (83,33%) foram do sexo masculino e apenas 2 (16,67%) do sexo feminino. A faixa etária prevalente foi de 51 a 55 anos (41,67%), além de idosos, com idade maior que 60 anos correspondendo a 41,67% dos pacientes internados. Com relação a evolução dos pacientes, 11 (91,67%) evoluíram para óbito e apenas 1 (8,33%) evoluiu com alta. A média de internação foi prevalente de 01 a 10 dias (41,67%), seguida de 11 a 20 dias (33,33%) (Tabela 2).

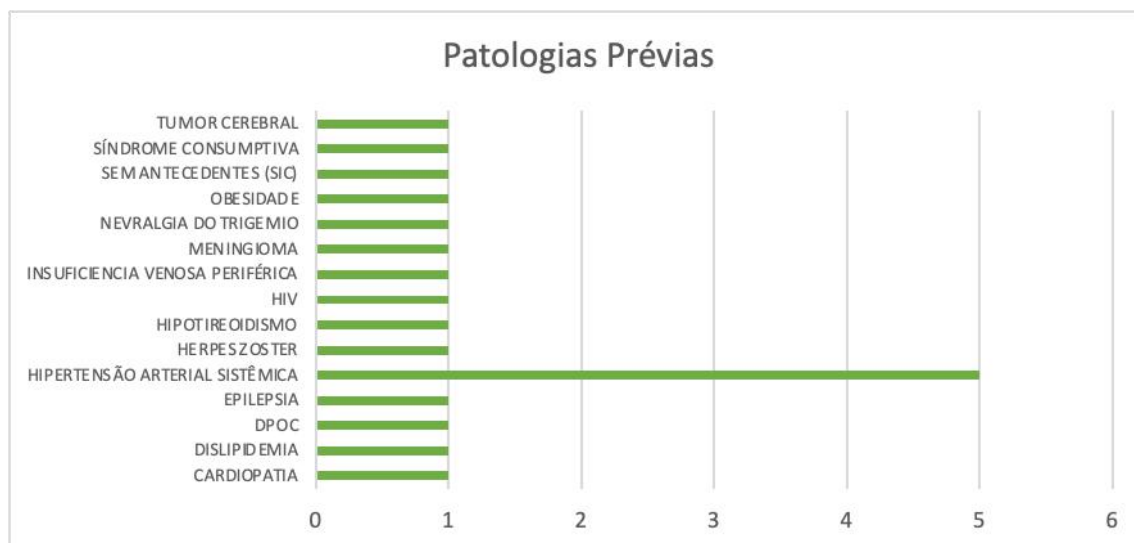
**Tabela 2** - Características dos pacientes com IRA internados na UTI.

Característica	Absoluto (n)	Relativo (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	10a*	83,33
Feminino	2b*	16,67
Total	12	100
<b>Idade (anos)</b>		
40-45	1	8,33
46-50	0	0,00
51-55	5	41,67
56-60	1	8,33
61-65	1	8,33
66-70	1	8,33
71-75	1	8,33
76-80	1	8,33
> 80	1	8,33
Total	12	100
<b>Evolução</b>		
Óbito	11c*	91,67
Alta	1d*	8,33
Total	12	100
<b>Tempo de Internação</b>		
01 a 10	5	41,67
11 a 20	4	33,33
21 a 30	0	0,00
31 a 40	1	8,33
41 a 50	0	0,00
51 a 60	1	8,33
61 a 70	1	8,33
Total	12	100

\*Letras minúsculas que diferem na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste de Tukey a  $p < 0,05$ . Fonte: Autores (2022).

Com relação as patologias prévias relatadas nos prontuários, a hipertensão arterial ocorreu em 5 pacientes (41,6%), além de outras patologias cardiovasculares que também foram registradas em outros 2 pacientes (16,67%), e as demais patologias relatadas estão apresentadas no Gráfico 1. Outro fator importante a ser analisado, correspondeu ao motivo de internação na UTI, e as causas cardiovasculares foram a maior razão para internação, correspondendo a 42% dos casos, seguido de causas pulmonares e cirúrgicas com 17% cada, e causas gastrointestinais, neurológicas e neoplásicas com 8% cada.

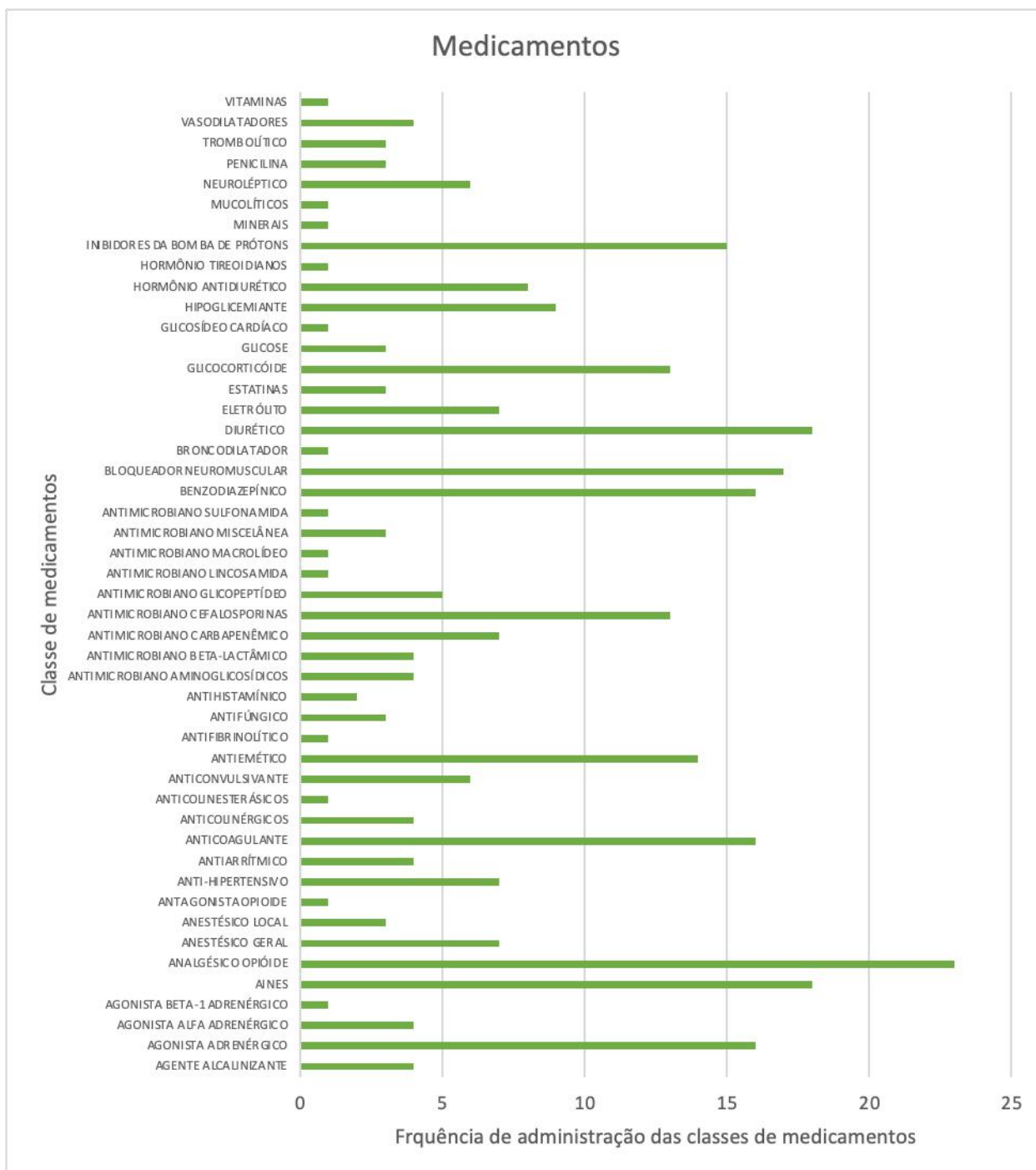
**Gráfico 1 -** Patologias prévias apresentadas pelos pacientes internados na UTI.



Fonte: Autores (2022).

O Gráfico 2 apresenta a frequência de administração por classe de medicamentos, sendo que, os analgésicos opioides foram a classe com maior frequência de aplicação nos pacientes, seguida de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), diuréticos, bloqueadores neuromusculares, benzodiazepínicos, agonistas alfa-adrenérgicos, anticoagulantes e inibidores da bomba de prótons. Entre os analgésicos opioides utilizados, destaca-se o citrato de fentanila (56,52%), morfina (17,39%) e tramadol (26,08%). Com relação aos AINES, os mais utilizados foram o ácido acetilsalicílico (16,67%), cetoprofeno (11,11%), dipirona (61,11%), paracetamol (5,55%) e tenoxicam (5,56%). Ainda, os inibidores da bomba de prótons, os glicocorticóides, os antimicrobianos e antieméticos aparecem com frequência de administração superior a 10 vezes.

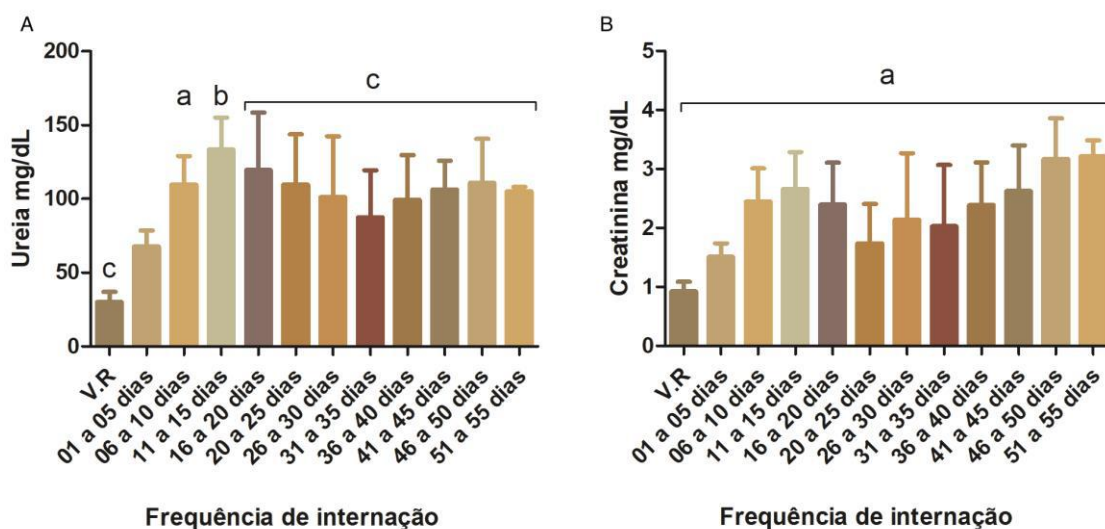
**Gráfico 2** - Frequência de administração por classe de medicamentos.



Fonte: Autores (2022).

Na avaliação da função renal, os valores de ureia aumentaram de acordo com o tempo de internação e apresentaram diferença estatística no intervalo de 6 a 10 e 11 a 15 dias de internação, em comparação com os valores de referência para esse exame, no qual o valor de  $p$  foi significativo ( $<0,05$ ). No restante dos dias de internação, não houve diferenças significativas, obtendo um valor de  $p > 0,05$  (Gráfico 3A). Já com relação aos valores de creatinina, estes aumentaram de acordo com o tempo de internação dos pacientes em comparação com os valores de referência, porém, não foram identificadas diferenças estatísticas significativas durante as frequências do tempo de internação, resultado em um valor de  $p > 0,05$  ( $p=0,704$ ) (Gráfico 3B).

**Gráfico 3 - Concentração de Ureia e Creatinina por tempo de internação na UTI.**



Fonte: Autores (2022).

#### 4. Discussão

A partir da análise dos prontuários, constatou-se que 15,58% evoluíram com IRA, demonstrando uma taxa de incidência considerável visto a gravidade do quadro que a patologia estabelece. Tal incidência é similar a encontrada em um estudo publicado na Revista Brasileira de Nefrologia, o qual aponta que 21,3% dos pacientes desenvolveram IRA em uma UTI localizada no Distrito Federal. Este panorama pode ser explicado por uma série de fatores, que incluem comorbidades prévias, medicamentos nefrotóxicos e a capacidade individual do organismo de reagir às patologias de base (Cunha & Magro, 2022; Inda-Filho et al., 2021; Mendes & Suassuna, 2021).

Dos pacientes acometidos por IRA, nosso trabalho encontrou 83,33% do sexo masculino e 16,67% do sexo feminino, na faixa etária prevalente de 51 a 55 anos, além de idosos, com idade maior que 60 anos. Em comparativo com um estudo realizado na UTI de um hospital público do Ceará, houve similaridade de dados. O hospital nordestino apresentou 80,8% dos pacientes internados sendo do sexo masculino, assim como um estudo realizado no interior do Amazonas, o qual apontou uma predominância do sexo masculino de 63% (Melo et al., 2017).

A predominância da idade em ambo os estudos citados é de 40 a 59 anos, corroborando com o resultado encontrado no presente estudo (Melo et al., 2017). Não se evidenciou, nas buscas, estudos que relacionem a idade de maior acometimento com o desenvolvimento da IRA. Contudo, sabe-se que o processo de envelhecimento fisiológico dos rins faz com que estes percam massa e número de células, desenvolvendo heterogeneidade e consequente aparecimento de anormalidades, o que poderia corroborar para o desenvolvimento de IRA em unidade de cuidados intensivos (Gourtsoyiannis et al., 1990; Hall & Guyton, 2011). Ainda, com o envelhecimento há uma diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, o que favorece o desenvolvimento da IRA (Santos et al., 2019).

A evolução dos pacientes em nosso estudo foi demonstrou um dado preocupante, pois 91,67% evoluíram para óbito. Em uma pesquisa realizada em uma UTI de um hospital de Fortaleza, permaneceu a similaridade estatística, visto que evidenciou uma mortalidade de 92,3% dos pacientes internados naquela UTI, acometidos por IRA. Conforme demonstrado em um estudo multicêntrico internacional, a mortalidade em casos de IRA em UTI é quatro vezes maior em países em desenvolvimento, principalmente porque os recursos disponíveis são limitados para que o manejo da situação seja precoce. Este é um dado que deve ser investigado com maior empenho no país, pois, apesar da alta mortalidade, há escassez de estudos referente a temática no Brasil, sendo boa parte da literatura originada em países desenvolvidos. A alta mortalidade identificada



no estudo mostra a necessidade de uma ampliação no atendimento do paciente com IRA, como também a identificação dos fatores de risco e os grupos que apresentam tais critérios, para melhor monitorização, medidas de prevenção e promoção de saúde (Benichel & Meneguín, 2020).

Com relação as patologias prévias relatadas nos prontuários, as mais prevalentes foram a hipertensão arterial e outras patologias cardiovasculares. Tais dados estão em consonância com as pesquisas apresentadas por Silva et al. (2021) e Melo et al. (2017), as quais demonstram prevalência de doenças cardiovasculares, principalmente a HAS, como uma das patologias prévias mais presentes em pacientes que desenvolveram IRA. Sendo assim, um controle dos níveis pressóricos e dos fatores de risco, como tabagismo, alimentação com alto teor de sódio e sedentarismo, são fundamentais para diminuir a probabilidade de os pacientes evoluírem com IRA, como também para reduzir as taxas de morbimortalidade (Ferretti-Rebustini et al., 2019; Silva et al., 2021; Vasconcelos et al., 2021). A elevação da pressão arterial bem como a não manutenção dos seus níveis de maneira controlada causam alterações na estrutura vascular, diminuindo a irrigação sanguínea para o rim e conseqüentemente, diminuindo sua função. Esse fator está mais relacionado a Doença Renal Crônica, porém, quando associado a fatores de risco encontrados no ambiente hospitalar, em especial a UTI, aumenta-se a chance de desenvolvimento de IRA (Ku et al., 2019; Santos et al., 2019).

Outro fator importante a ser analisado correspondeu ao motivo de internação na UTI. As causas cardiovasculares foram a maior razão para internação, totalizando 42% dos casos, seguido de causas pulmonares (17%) e cirúrgicas (17%). A literatura que explica tal fato é escassa, porém estudos similares realizados em outras localidades apresentaram as mesmas etiologias. Já no que se refere ao risco cardiovascular foi encontrado a hipertensão arterial sistêmica como principal fator relacionado ao desenvolvimento de IRA e em nosso estudo, 5 pacientes que apresentavam doenças cardiovasculares evoluíram para óbito (Ferreira et al., 2022; Ku et al., 2019).

As causas pulmonares, especialmente os pacientes que necessitam de ventilação mecânica invasiva, muito utilizado em ambientes de UTI, contribuem para o desenvolvimento de IRA. A principal causa que correlaciona esses dois sistemas, é a diminuição da perfusão renal como consequência de uma redução do débito cardíaco (Silva et al., 2021). Já com relação as causas cirúrgicas, a hipovolemia e o uso de drogas nefrotóxicas podem causar a necrose tubular aguda e conseqüentemente o desenvolvimento da IRA, além disso, alterações hidroeletrolíticas, especialmente de potássio e água, também podem contribuir para esse quadro clínico (Peres et al., 2010).

Outra patologia que comumente relaciona-se com o desenvolvimento de IRA na UTI é a sepse. Segundo Aquino et al. (2017), a sepse é uma das principais causas de IRA em pacientes graves internados na UTI, e os mecanismos responsáveis por essa progressão relacionam-se com a vasoconstrição renal, hipotensão sistêmica e lesão de reperfusão sistêmica. Um estudo realizado por Ponce et al., (2011) com 564 pacientes internados em uma UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, relataram que dos pacientes que desenvolveram IRA durante a internação na UTI, 41,6% apresentavam quadro de sepse. Em nosso estudo, apenas 1 paciente apresentou sepse relacionado ao motivo de internações por causas pulmonares, diferindo na frequência apresentada por outros trabalhos.

No que concerne a frequência de administração por classe de medicamentos, os principais considerados nefrotóxicos possuem diferentes mecanismos de ação, entre eles estão os antimicrobianos que causam lesão tubuloepitelial, as penicilinas e AINES que causam nefrite intersticial e os antivirais que formam cristais tubulares (Pinto et al., 2009). Com maior frequência de administração encontrado em nosso trabalho estão os analgésicos opioides, os quais possuem nefrotoxicidade e não devem ser a primeira escolha de administração para pacientes com alto risco de desenvolvimento de IRA. Medicamentos como morfina e citrato de fentanila, ambos com prevalência de uso em nosso estudo, bem como sufentanil, alfentanil e meperidina possuem farmacocinética variável ou, então produzem metabólitos tóxicos ao sistema renal e, por isso, devem ser evitados na presença de analgésicos mais seguros. Já opioides como ramifentanil são mais bem tolerados por pacientes com lesão renal,

visto que a metabolização é feita por meio de esterases plasmáticas e não possui metabólitos ativos (Martínez Gómez & Ortega Filártiga, 2018). O tramadol é um analgésico opioide que, embora tenha 60% da excreção de metabólitos ativos por via renal, possui risco baixo de toxicidade, porém é necessário que as doses sejam ajustadas (Sakata & Nunes, 2014).

Durante o estudo, foi identificado o uso de AINE como a segunda classe medicamentosa mais importante para o desenvolvimento da IRA. Sabe-se que AINEs tem potencial de nefrotoxicidade, pois, fisiologicamente as prostaglandinas atuam como vasodilatadoras na arteríola aferente dos rins, o que aumenta a perfusão deles. Esse processo regula o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. O uso de AINEs inibe a formação das prostaglandinas, prejudicando todo esse processo regulatório, podendo levar a isquemia medular e consequente lesão renal (Lucas et al., 2019).

Estudos como o realizado pelo laboratório Capstone, têm associado os AINEs com lesões renais, demonstrando que inibidores não seletivos ou seletivos para COX-2 provocaram diminuição da TFG e da perfusão renal, além da queda das prostaglandinas urinárias. Outro estudo, realizado com gatos, comprovou que houve hiporreninemia após a administração de inibidores seletivos para COX-1 e COX-2. Sugere-se menor potencial nefrotóxico em drogas COX não seletivas quando administradas em doses baixas, como ácido acetilsalicílico (AAS) e o ibuprofeno, em relação às COX-2 seletivas (Lucas et al., 2019; Roach et al., 2022).

A dipirona, usada em larga escala no Brasil, é um analgésico potente, que possui mecanismo de ação ainda controverso, porém estudos relatam que o uso da medicação é seguro ao sistema renal. O paracetamol, também muito utilizado, é o analgésico de escolha para pacientes idosos e/ou com função renal deteriorada, isso porque, segundo estudos, possui raras ocorrências de nefrotoxicidade quando administrada dentro da dose terapêutica. Acredita-se que tais analgésicos se tornam tão incidentes no presente estudo devido ao fato de serem usados em larga escala no país no manejo da dor (Ferretti-Rebustini et al., 2019; Sakata & Nunes, 2014)

Os antimicrobianos, especialmente da classe das cefalosporinas e carbapenêmicos, ambos pertencentes a classe dos  $\beta$ -lactâmicos, apresentaram frequência de uso aumentada em nosso estudo. Pesquisas afirmam que, após sete dias da utilização de um antimicrobiano, pode ocorrer diminuição da taxa de filtração glomerular. No entanto, a classe dos  $\beta$ -lactâmicos de maneira geral possuem baixa nefrotoxicidade, em especial os carbapenêmicos, porém, as cefalosporinas podem produzir necrose tubular aguda, uma das principais causas de IRA em UTI e em nosso estudo, dos 11 pacientes que evoluíram para óbito todos utilizaram cefalosporinas durante o período de internação (Santos et al., 2021; Vasconcelos et al., 2021).

Um estudo realizado por Villacorta et al. (2021), demonstrou que pacientes internados na UTI desenvolveram IRA após tratamento com diuréticos. Os autores relataram que o uso em excesso de diuréticos leva a uma depleção de volume, causando vasoconstrição renal e consequente má perfusão, quadro este, que pode contribuir para o desenvolvimento desta patologia. Os inibidores da bomba de prótons, os quais inibem a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase no estômago, diminuindo a secreção gástrica, são medicamentos potenciais para o desenvolvimento de nefrite intersticial aguda.

Em relação a utilização de bloqueadores neuromuscular como a succinilcolina, é importante destacar as dosagens séricas de potássio. Nas situações em que o paciente apresentar hipercalemia ou uremia elevada, deve-se evitar a utilização desses medicamentos. Outros bloqueadores neuromusculares como o atracúrio e cisatracúrio podem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal, pois essas medicações possuem uma degradação espontânea no plasma e consequente excreção renal. Já com relação aos medicamentos pancurônio, vecurônio, rocurônio e mivacúrio, devem ser evitados em pacientes com IRA por apresentarem considerável aumento no tempo de duração e ação (Lopes et al., 2017).

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo publicou um estudo, no qual demonstrou que há correlação entre pacientes que fazem uso de anticoagulantes com insuficiência renal. Devido a necessidade do uso de tais medicações, destaca-se a importância de que seja feito um monitoramento mais rigoroso desses pacientes, com as escalas e critérios adotados para o devido acompanhamento (Timerman, 2017).

O tempo médio de internação foi prevalente de 01 a 10 dias, seguida de 11 a 20 dias. Nota-se que o aumento do tempo de permanência na UTI pode estar diretamente relacionado a eventos negativos no estado de saúde do paciente, elevando o risco de complicações e morbimortalidade, como também, há avanço da LRA, corroborando para uma maior deterioração clínica, dessa forma, piorando o prognóstico do paciente, podendo levar a óbito (Benichel & Meneguim, 2020). O maior tempo de internação em unidade de terapia intensiva gera maiores chances de complicações sistêmicas e de declínio do estado geral do paciente. Além disso, um tempo estendido acamado pode desenvolver úlceras de pressão e, afetar a integridade da pele, onde há maiores chances de adquirir doenças hospitalares, impactando diretamente na morbimortalidade (Santana et al., 2021).

Com relação a avaliação da função renal, os valores de ureia e creatinina aumentaram de acordo com o tempo de internação em comparação com os valores de referência. O aumento de ureia seguindo o tempo de internação, identificado neste estudo, possui concordância com a literatura, visto que um estudo realizado por Melo et al. (2017) relatou aumento de tal substância com o aumento do tempo de internação em UTI. Nota-se, portanto, que a permanência em unidades de terapia intensiva por vários dias é um fator que corrobora no desenvolvimento de IRA.

A creatinina não é o biomarcador mais específico, porém é o que se dispõe na prática clínica brasileira. Além do mais, seu aumento significa que a taxa de filtração glomerular está com seu funcionamento reduzido em cerca de 50%, mostrando que seu uso pode ser indicativo da gravidade do paciente internado em UTI. Somando estas situações, o aumento do tempo de internação e a elevação dos níveis de creatinina, têm-se uma sobrecarga importante do sistema renal, tornando o quadro do paciente ainda mais crítico. (Santana et al., 2021).

## 5. Considerações Finais

A IRA é uma das principais causas de óbito em Unidade de Terapia Intensiva, porém é notório que não há uma etiologia isolada, mas uma consequência do somatório de diferentes fatores, especialmente dentro das UTIs. Dentre tais fatores, destacam-se medicações nefrotóxicas, doenças cardiovasculares, pulmonares, cirúrgicas e a idade do paciente. Notou-se que parte das medicações com maior uso e disponibilidade hospitalar, como a morfina, possuem excreção renal e consequente interferência na função do órgão, fator que, associado a idade avançada e/ou comorbidades prévias como a HAS, elevam significativamente a chance de desenvolvimento de IRA, assim como AINEs e antimicrobianos.

Um dos aspectos importantes do presente estudo foi o desfecho dos pacientes que evoluíram para óbito. Sendo assim, é fundamental que medidas mais cautelosas e maiores recursos sejam disponibilizadas aos hospitais, para que estes possam melhorar e diminuir a incidência e a mortalidade proveniente de IRA. Ainda, a avaliação mais frequente da função renal poderia diagnosticar mais precocemente o quadro, prevenindo o agravamento do mesmo, dessa forma, é fundamental que haja maiores investimentos financeiros em UTIs para que seja possível realizar as dosagens mais específicas e necessárias ao diagnóstico precoce dessa patologia. Além disso, optar pelo uso de medicamentos com menor ou nenhuma nefrotoxicidade é de grande relevância, visto a alta incidência de IRA por medicamentos.

Esse estudo encontrou algumas limitações para seu desenvolvimento, como a falta de informações nos prontuários analisados, portanto, é imprescindível que estudos futuros sejam realizados para avaliar de maneira mais detalhada o quadro clínico dos pacientes que desenvolvem IRA dentro da UTI, a fim de compreender os mecanismos e fatores que corroboram para esse quadro, e dessa forma, elucidar maneiras para diminuir os desfechos mais graves.

## Referências

Aquino, R. L. de, Inacio, A. C. R., Diogo Filho, A., & Araújo, L. B. (2017). Sepsis em pacientes com lesão renal aguda severa. *Revista de Enfermagem UFPE on Line*, 11(12), 4845. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i12a23142p4845-4853-2017>

- Barbosa, J. da S., Silva Júnior, G. B. da, Meneses, G. C., Martins, A. M. C., Daher, E. D. F., Machado, R. P. G., & Lemes, R. P. G. (2022). Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis. *Brazilian Journal of Nephrology*, 44(1), 97–108. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0222>
- Benichel, C. R., & Meneguim, S. (2020). Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta Paulista de Enfermagem*, 33. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020ao0064>
- Chen, Y., Feng, F., Li, M., Chang, X., Wei, B., & Dong, C. (2019). Development of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury in critically ill patients. *Medicine*, 98(33), e16867. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016867>
- Crews, D. C., Bello, A. K., & Saadi, G. (2019). 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(1), 1–9. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0224>
- Cunha, N. V. A., & Magro, M. C. da S. (2022). Lesão renal aguda em pacientes críticos em ventilação mecânica com pressão positiva. *Acta Paulista de Enfermagem*, 35. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2022ao0326345>
- Dangelo, J. G., & Fattini, C. A. (2011). Anatomia humana sistêmica e segmentar. *Rev. São Paulo: Atheneu*, 757.
- Ferreira, D., Gonçalves, M. A. B., Fram, D. S., Grandi, J. L., & Barbosa, D. A. (2022). Prognosis of patients with heart disease with acute kidney injury undergoing dialysis treatment. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 75(6). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0022>
- Ferretti-Rebustini, R. E. de L., Bispo, N. da S., Alves, W. da S., Dias, T. N., Santoro, C. M., & Padilha, K. G. (2019). Level of acuity, severity and intensity of care of adults and older adults admitted to the Intensive Care Unit. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 53. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2017051403416>
- Gharaibeh, K. A., Hamadah, A. M., El-Zoghby, Z. M., Lieske, J. C., Larson, T. S., & Leung, N. (2018). Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports*, 3(2), 337–342. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.012>
- Gourtsoyannis, N., Prassopoulos, P., Cavouras, D., & Pantelidis, N. (1990). The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients. *AJR. American journal of roentgenology*, 155(3), 541–544.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Tratado de fisiologia médica: Guyton & Hall*. Elsevier, Cop.
- Herrera-Añazco, P., Taype-Rondan, A., Pacheco-Mendoza, J., & Miranda, J. J. (2017). Factors associated with mortality in a population with acute kidney injury undergoing hemodialysis in Peru. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 39(2). <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170029>
- Inda-Filho, A. J., Ribeiro, H. S., Vieira, E. A., & Ferreira, A. P. (2021). Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort. *Brazilian Journal of Nephrology*, 43, 580–585. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0191>
- KDIGO. (2012). *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
- Ku, E., Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. (2019). Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(1), 120–131. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
- Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Dorman, N. M., Christiansen, S. L., Hoorn, E. J., Ingelfinger, J. R., Inker, L. A., Levin, A., Mehrotra, R., Palevsky, P. M., Perazella, M. A., Tong, A., Allison, S. J., Bockenhauer, D., Briggs, J. P., Bromberg, J. S., Davenport, A., Feldman, H. I., Fouque, D., & Gansevoort, R. T. (2020). Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 97(6), 1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
- Lima Menegat, K., & Pires de Oliveira, T. (2021). Lesão renal aguda: uma revisão da literatura. *Revista de Patologia Do Tocantins*, 8(2), 15–19. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2021v8n2p15>
- Lopes, I. F., Januário, H., de Amorim, C. G., Ruzi, R. A., & da Silva Mandim, B. L. (2017). Lesão renal após anestesia: o que há de evidências. *Rev Med Minas Gerais*, 27(Supl 2), S74-S82.
- Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., & Silva Junior, G. B. da. (2019). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(1), 124–130. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107>
- Martínez Gómez, L. P., & Ortega Filártiga, E. (2018). Prevalence of acute renal injury in patients treated with colistin. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 5(2), 45–52. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)45-052](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)45-052)
- Melo, E., Soares Barbosa, A., Naiane, L., Fernandes, A., França, N., Araújo, S., Ferreira De Abreu, M., Marques, A., Maria, F., Silveira, M., Pacheco Da Rocha, M., Rodrigues, R., & Araújo, P. (2017). Fatores Preditivos de Lesão Renal Aguda em Pacientes Internados em Unidade de Terapia Intensiva Artigo Original. *RETEP -Rev. Tendên. Da Enferm. Prois*, 9(1), 2083–2088. Retirado de: <http://www.coren-ce.org.br/wp-content/uploads/2019/02/FATORES-PREDITIVOS-DE-LES%C3%83O-RENAL-AGUDA-EM-PACIENTES.pdf>
- Mendes, R. de S., & Suassuna, J. (2021). Perioperative oliguria: adequate physiological response or risk for acute kidney injury? *Brazilian Journal of Nephrology*, 43(1), 1–2. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-e001>
- Nascimento, H. F. M. (2012). Novos Marcadores de Lesão Renal Aguda. *Repositorio-Aberto.up.pt*. Retirado de: <https://hdl.handle.net/10216/66176>
- Odawara, G. Y. da S., Moura, A. F. A., Fiorentino, A. N., Bucharles, A. C. F., Schreiber, B. K., Castro, J. V. C. de, Dias, L. M., Biz, M. E. Z., Souza, N. de, & Lopes, B. A. (2022). Injúria renal aguda em Unidades de Terapia Intensiva: perfil do paciente, manejo e complicações. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 15(5), e10232. <https://doi.org/10.25248/reas.e10232.2022>

- Parikh, C. R., & Devarajan, P. (2008). New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 36(Suppl), S159–S165. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318168c652>
- Pereira A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Peres, L. A. B., Tanaka, T. M., Sato, C. M., Ribeiro, A. V., Celinski, B. F., Gobbato, A. G., Leão, A. S., Canalli, A. B., Hirabara, B. P., Piva, A. K. de C., & Santos, A. B. S. (2010). Injúria renal aguda e distúrbios hidroeletrólíticos em pacientes submetidos à cirurgia geral em hospital universitário. *Revista Do Médico Residente*, 12(2). Retirado de: <http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/view/106>
- Peres, L. A. B., Cunha Júnior, A. D. da, Schäfer, A. J., Silva, A. L. da, Gaspar, A. D., Scarpari, D. F., Alves, J. B. F., Girelli Neto, R., & Oliveira, T. F. T. de. (2013). Biomarcadores da injúria renal aguda. *Brazilian Journal of Nephrology*, 35, 229–236. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130036>
- Pinto, P. S., Carminatti, M., Lacet, T., Rodrigues, D. F., Nogueira, L. O., Bastos, M. G., & Fernandes, N. (2009). Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. *Brazilian Journal of Nephrology*, 31, 183–189. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002009000300003>
- Ponce, D., Zorzenon, C. de P. F., Santos, N. Y. dos, Teixeira, U. A., & Balbi, A. L. (2011). Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), 321–326. <https://doi.org/10.1590/s0103-507x2011000300010>
- Reis, T., Colares, V. S., Rocha, E., Younes-Ibrahim, M., Lima, E. Q. de, Andrade, L. da C., Ponce, D., Suassuna, J. H. R., & Yu, L. (2022). Acute kidney injury and renal replacement therapy: terminology standardization. *Brazilian Journal of Nephrology*, 44(3), 434–442. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0284en>
- Roach, J. D., Nauman, A., Mahmud, S., Chaari, A., & Bondaruk, M. (2022). A Capstone Laboratory theme investigating properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their solubilization by cationic surfactant micelles. *Biochemistry and Molecular Biology Education: A Bimonthly Publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 50(2), 173–180. <https://doi.org/10.1002/bmb.21602>
- Sakata, R. K., & Nunes, M. H. G. (2014). Analgesics use for kidney failure. *Revista Dor*, 15(3). <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140048>
- Santana, K. Y. de A., Santos, A. P. A., Magalhães, F. B., Oliveira, J. C., Pinheiro, F. G. de M. S., & Santos, E. S. (2021). Prevalência e fatores associados à lesão renal aguda em pacientes nas unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0790>
- Santos, D. D. S., Silva, J. I. B. da, Melo, I. A. de, Marques, C. R. de G., Ribeiro, H. D. L., & Santos, E. S. (2021). Associação da lesão renal aguda com desfechos clínicos de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cogitare Enfermagem*, 26. <https://doi.org/10.5380/ce.v26i0.73926>
- Santos, R. P. dos, Carvalho, A. R. S., Peres, L. A. B., Ronco, C., & Macedo, E. (2019). An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 65(8), 1094–1101. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.8.1094>
- Silva, J. B. da, Melo, C. A. de S., & Barros, T. G. (2021). Injúria renal aguda na Unidade de Terapia Intensiva em um hospital do interior amazônico. *Research, Society and Development*, 10(10), e447101019178. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19178>
- Smeltzer, S. C., Williamns, Bare, B. G., Hinkle, J. L., & Cheever, K. H. (2012). *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing*.
- Timerman, S. (2017). Situações especiais com relação a anticoagulantes orais. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 27. Retirado de: <https://socesp.org.br/revista/assets/upload/revista/18266505481526398758pdfREVISTA-SOCESP-V27-N3.pdf>
- Vasconcelos, G. M. T., Magro, M. C. da S., da Fonseca, C. D., Oliveira, J. C., & Santana-Santos, E. (2021). Predictive capacity of prognostic scores for kidney injury, dialysis, and death in intensive care units. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 55. <https://doi.org/10.1590/1980-220x-reeusp-2021-0071>
- Vasconcelos, M. I. L., Júnior, A. T. B., Gomes, M. B., Santos, G. M. dos, Borba, A. R. B. de, Barboza, C. D., Carioca, A. A. F., & Passos, T. U. (2021). Risco do desenvolvimento de doenças renais crônicas versus perfil nutricional de pacientes hospitalizados. *Research, Society and Development*, 10(16), e287101623705–e287101623705. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23705>
- Villacorta, H., Villacorta, A. S., Villacorta, L. S. de C., Xavier, A. R., Kanaan, S., Rohen, F. M., Albuquerque, L. D., Bastilho, D. D., & Cudishevitch, C. de O. (2021). Agravamento da Função Renal e Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda: Estudo com Análise Vetorial de Bioimpedância Elétrica (BIVA) e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica (NGAL). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116(4), 715–724. <https://doi.org/10.36660/abc.20190465>