

**REBECA AMÉLIA TOASSA GOMES**

**MICROALBUMINÚRIA COMO PREDITOR DE PROGNÓSTICO COMPARADO  
COM OS ESCORES PIM E PRISM EM CRIANÇAS ADMITIDAS NA UTI  
PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Terapia Intensiva Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Izrail Cat

Co-orientador: Prof. Dr. Dinarte José Giraldi

**CURITIBA**

**2007**

*Dedico este trabalho aos meus pais,  
Casemiro e Shirley, que me iniciaram pelos  
caminhos da vida e que sempre priorizaram o  
estudo e a dedicação para a realização de  
todos os sonhos.*

*Dedico também as minhas queridas irmãs,  
Débora e Sara, pois aonde quer que eu vá  
elas sempre me acompanham com exemplo,  
amor, paciência e amizade.*

*Sem esses apoios a caminhada seria muito  
mais árdua.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha existência e por tudo que tenho, porque nada é possível se não for por Sua vontade.

Ao Professor Doutor Izrail Cat, exemplo de profissional, um verdadeiro mestre, a gratidão por ter acreditado em mim ao aceitar o convite para ser meu orientador.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat, pelo apoio e atenção dispensados durante o processo de elaboração desta dissertação, além da dedicação com que realizou a análise estatística dos dados.

Ao Professor Doutor Dinarte José Giraldi, pelo apoio, ajuda em todos os momentos, sempre com paciência e dedicação.

À todos os professores do Curso de Mestrado, pelas contribuições em prol do meu progresso acadêmico.

À toda equipe assistencial da UTI Pediátrica do HC-UFPR, pela compreensão e colaboração, em especial pelo carinho dos secretários: Ana Regina Saroti Gastaldi e José Antônio Cardoso.

À toda equipe de enfermagem, que ajudaram na coleta dos exames, sempre com prontidão e incentivo.

À Tânia Padilha, nutricionista, e Valéria Cabral Neves, fisioterapeuta, pela amizade.

Ao Professor Dr. Rubens Cat, por todos os ensinamentos na minha formação Pediátrica.

À Doutora Adriana Koliski, pela amizade e incentivo durante minha formação, e principalmente por acreditar sempre em mim.

Às médicas, amigas e companheiras de mestrado Daniela Amaral de Castro, Paulyne Stadler Vanzon e Lygia Maria Coimbra de Manuel, minhas grandes incentivadoras.

Ao Sr. Luis Carlos Rodrigues – Sócio e Diretor Parcomed® (representante Bayer ®) e toda equipe vinculada à Parcomed® e Bayer®, pelo fornecimento de todo material necessário para realização desta pesquisa.

À Sra. Elizabeth Pazini, Gerente da Bayer®, que confiou em mim e me forneceu parte do material para esta pesquisa.

À Maria Cecília Correia, farmacêutica da Parcomed®, pelos treinamentos com os aparelhos e por sempre estar disposta a me ajudar com todos os problemas técnicos que enfrentei durante a pesquisa.

Às médicas residentes da UTI Pediátrica, Dr.<sup>a</sup> Leisiane Cleve Bittencourt, Dr.<sup>a</sup> Heloísa Marques, Dr.<sup>a</sup> Caroline Caron, Dr.<sup>a</sup> Lucianna Machado, que sempre me apoiaram e me incentivaram, ajudando nas coletas de exame, e sempre demonstrando sua amizade por mim.

Aos plantonistas e amigos, Dr. Marcelo Rodrigues, Dr. Luis Cezar Tibério, Dr.<sup>a</sup> Beatriz Bagatin, Dr.<sup>a</sup> Maria Mônica Ulsenheimer, por ajudarem com incentivo e coletas do material.

À Dr.<sup>a</sup> e amiga, Julianne Cavalcanti, que no momento aonde tudo parecia impossível, me deu seu ombro amigo e sua ajuda fundamental para a realização deste estudo.

À Márcia Olandoski, que sem sua ajuda na etapa final, de nada teria valido tanto esforço.

Aos colegas de mestrado, pelo companheirismo.

Aos amigos de verdade que sempre estiveram ao meu lado me apoiando.

À equipe médica e multidisciplinar do serviço de Transplante de Medula Óssea, do Hospital de Clínicas, por contribuírem na minha formação.

Às minhas sobrinhas, Giuliana e Ana Karolina, por serem a razão da minha felicidade.

À Mara Cooper, minha mãe por opção, por sua compreensão, paciência e pelo amor. Por sempre me carregar nas horas mais difíceis.

Ao Diogo Pereira, pela compreensão, incentivo e amor verdadeiro.

A todos os meus pequenos pacientes, que sempre foram minha inspiração para realização desta dissertação, em especial ao Gustavo Canedo, que me ensinou ser forte e prosseguir sempre.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

*Para um grande sonho tornar-se  
verdadeiro, a primeira condição é ter uma  
grande capacidade de sonhar, a segunda é  
a perseverança – a fé no sonho*

Hans Selye

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	x
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	x
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....	xii
<b>RESUMO</b> .....	xiv
<b>ABSTRACT</b> .....	xv
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1 OBJETIVOS .....	19
1.1.1 Objetivo Geral .....	19
1.1.2 Objetivos Específicos .....	19
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
2.1 ENDOTÉLIO .....	20
2.2 ALBUMINA.....	23
2.3 FILTRAÇÃO GLOMERULAR .....	24
2.4 MICROALBUMINÚRIA .....	28
2.5 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA: DCA 2000® E CLINITEK 50® .....	36
2.5.1 Causas de erro do Método DCA 2000®.....	38
2.5.2 Causas de Erro do Método Clinitek 50® .....	39
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	41
3.1 LOCAL DO ESTUDO .....	41
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	41
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	41
3.4 ÉTICA EM PESQUISA.....	41
3.5 DESENHO DO ESTUDO.....	42
3.6 PROTOCOLO DE ESTUDO.....	42
3.7 EXAMES COMPLEMENTARES.....	42
3.7.1 Método DCA 2000® para Determinação de Microalbuminúria .....	45
3.7.1.1 Fundamentos químicos na determinação de microalbuminúria pelo DCA 2000®.....	46

3.7.1.2	Componentes para realização do exame no DCA 2000®.....	47
3.7.1.3	Procedimentos para realização do exame no DCA 2000® .....	48
3.7.1.4	Resultados emitidos pelo equipamento DCA 2000®.....	49
3.7.2	Método Clinitek 50® para Determinação da Microalbuminúria.....	49
3.7.2.1	Fundamentos químicos do procedimento de determinação da microalbuminúria pelo Clinitek 50®.....	49
3.7.2.2	Componentes para realização do exame no Clinitek 50®.....	50
3.7.2.3	Procedimento para realização do exame de determinação de microalbuminúria pelo Clinitek 50®.....	51
3.7.2.4	Resultados emitidos pelo equipamento Clinitek 50®.....	52
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	54
4.2	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	55
4.2.1	Grupo I – Pacientes Admitidos na UTIP por Indicação Clínica (n = 57).....	55
4.2.2	Grupo II – Pacientes Admitidos na UTIP por Indicação Cirúrgica (n = 17) .....	56
4.3	ESCORES CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS NOS PACIENTES DOS GRUPOS I E II NA ADMISSÃO E 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO NA UTIP .....	57
4.4	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM SUCESSO NA EVOLUÇÃO: ALTA (GRUPO A, n = 66) OU ÓBITO (GRUPO B, n = 08).....	60
4.5	DETERMINAÇÃO DOS PONTOS DE CORTE PARA MICROALBUMINÚRIA (DCA 2000®), PIM, PRISM E PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .....	63
4.6	CORRELAÇÃO ENTRE PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> E ALBUMINÚRIA .....	68
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>77</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>78</b>
	<b>DOCUMENTOS CONSULTADOS</b> .....	<b>85</b>
	<b>ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> .....	<b>90</b>
	<b>ANEXO 2 - ESCORES PIM E PRISM</b> .....	<b>92</b>
	<b>ANEXO 3 - PROTOCOLO DE ESTUDO</b> .....	<b>97</b>

<b>ANEXO 4 - INTERVALOS DE REFERÊNCIA DOS PARÂMETROS GASOMÉ- TRICOS E LABORATORIAIS .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO 5 - MODELO DO EXAME DE GASOMETRIA.....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO 6 - INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO DCA 2000® E CLINITEK 50® ....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO 7 - ARTIGO EM FASE DE SUBMISSÃO EM REVISTA NACIONAL.....</b>	<b>88</b>

## LISTA DE TABELAS

1	GRUPOS I E II AVALIADOS CONFORME MÉTODO RAC UTILIZADO.....	55
2	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO .....	56
3	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O TIPO DE CIRURGIA .....	56
4	VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA NA ADMISSÃO (0h) NOS GRUPOS I E II.....	58
5	VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA DE 24 HORAS NOS GRUPOS I E II .....	59
6	VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA NA ADMISSÃO (0h) NOS GRUPOS A E B.....	61
7	VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA DE 24 HORAS NOS GRUPOS A E B .....	62
8	ÁREA DE CURVA DE CORTE E ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM 0 HORA.....	66
9	ÁREA DE CURVA DE CORTE E ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM 24 HORAS .....	66

## LISTA DE QUADROS

1	QUADRO DE RESULTADOS.....	52
2	SUBDIVISÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A INDICAÇÃO DA INTERNAÇÃO NA UTIP .....	54

## LISTA DE FIGURAS

1	FISIOLOGIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR DA ALBUMINA SÉRICA.....	27
2	FILTRAÇÃO GLOMERULAR AFETADA POR AUMENTO DA PERMEABILIDADE VASCULAR .....	28
3	RESPOSTA FISIOPATOLÓGICA A UM ESTÍMULO INFLAMATÓRIO.....	29
4	FOTOGRAFIA ILUSTRATIVA DO EQUIPAMENTO DCA 2000® PARA DETERMINAÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA .....	45
5	CARTUCHO REATIVO DCA 2000® PARA MICROALBUMINÚRIA.....	46
6	PASSOS DA REALIZAÇÃO DO MÉTODO DCA 2000® PARA DETERMINAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA .....	47
7	FOTOGRAFIA ILUSTRATIVA DO APARELHO CLINITEK 50® E TIRAS REAGENTES PARA DETERMINAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA.....	49
8	PROCEDIMENTOS PARA REALIZAÇÃO DO MÉTODO CLINITEK 50®.....	51
9	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: MICROALBUMINÚRIA. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA .....	63
10	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: MICROALBUMINÚRIA. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS.....	63
11	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PIM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA.....	64
12	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PIM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS .....	64
13	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA.....	64
14	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS .....	64
15	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> . VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA.....	65
16	CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> . VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS .....	65
17	COMPARAÇÃO ENTRE CURVAS ROC. VARIÁVEIS INDEPENDENTES: MICROALBUMINÚRIA (DCA®), PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , PIM E PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: O HORA.....	65
18	COMPARAÇÃO ENTRE CURVAS ROC. VARIÁVEIS INDEPENDENTES: MICROALBUMINÚRIA (DCA®), PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , PIM E PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS.....	65
19	CORRELAÇÃO ENTRE A MICROALBUMINÚRIA E PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> COM 0 HORA .....	68
20	CORRELAÇÃO ENTRE A MICROALBUMINÚRIA E PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> COM 24 HORAS.....	69

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

(A)	- Alveolar
(a)	- Arterial
(a/A)	- Razão artério-alveolar
(A-a)	- Diferença alvéolo-arterial
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AMIB	- Associação de Medicina Intensiva Brasileira
ATP	- Trifosfato de adenosina
BE	- Excesso de base
bpm	- Batimentos por minuto
c	- Concentração
Ca	- Cálcio
Ca <sup>++</sup>	- Cálcio iônico
cmH <sub>2</sub> O	- Centímetros de água
CO <sub>2</sub>	- Gás carbônico ou dióxido de carbono
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
F	- Fração
FC	- Frequência cardíaca
FO <sub>2</sub> (I)	- Fração de oxigênio no ar inspirado
FR	- Frequência respiratória
FRDE	- Fator relaxante derivado do endotélio
FNT $\alpha$	- Fator de necrose tumoral
Glu	- Glicose
Hb	- Hemoglobina
HC	- Hospital de Clínicas
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	- Bicarbonato
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICC	- Insuficiência cardíaca congestiva
ISS	- <i>Injury Severity Score</i>
IR	- Insuficiência respiratória
K	- Potássio
K *	- Constante
Kg	- Quilograma
Lac	- Lactato
LIS	- <i>Lung Injury Score</i>
Mg	- Magnésio
mmHg	- Milímetros de mercúrio
Ms	- Milissegundos
Mg	- Miligramas

MODS	- <i>Multiple organ dysfunction score</i>
mMol	- Milimol
n	- Número de pacientes
Na	- Sódio
nm	- Nanômetros
NO	- Óxido nítrico
NOS	- Sintetase óxido nítrico
O <sub>2</sub>	- Oxigênio
P	- Fósforo inorgânico
p	- Nível de significância
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
PCR	- Proteína C reativa
PELOD	- <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
pO <sub>2</sub> A	- Pressão parcial alveolar de oxigênio
pH	- Logaritmo negativo da concentração de íons de hidrogênio
PIM	- <i>Pediatric Index of Mortality</i>
PRISM	- <i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PT	- Tempo de atividade de Protrombina
PTT	- Tempo de Tromboplastina parcial
QI	- Coeficiente de inteligência
RAC	- Razão albumina urinária / creatinina urinária (microalbuminúria)
RI	- Índice respiratório
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
s	- Saturação
SAPS	- <i>Simplified acute physiology</i>
SARA	- Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
<i>Shunt</i>	- <i>Shunt</i> fisiológico relativo
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SNC	- Sistema nervoso central
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSS	- <i>Oxford Surgical Stress Score</i>
t	- Total
Tm	- Transporte tubular máximo para a substância
TFG	- Taxa de filtração glomerular
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UTI	- Unidade(s) de Terapia Intensiva
UTIP	- Unidade(s) de Terapia Intensiva Pediátrica
VE	- Ventrículo esquerdo

## RESUMO

O aumento da permeabilidade capilar faz parte das alterações precoces que ocorrem na resposta inflamatória sistêmica a um insulto. A microalbuminúria tem sido estudada como um possível marcador na avaliação da permeabilidade capilar sistêmica. **Objetivo:** Correlacionar a microalbuminúria com os escores PIM e PRISM na admissão e vinte e quatro horas após a internação na UTIP, para avaliar a microalbuminúria como um possível marcador de gravidade em pacientes pediátricos gravemente doentes. **Metodologia:** Estudo prospectivo, longitudinal, tipo observacional de 74 pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR) entre 22 de junho a 12 de dezembro de 2005. De acordo com o que motivou a internação, os pacientes foram subdivididos em pacientes clínicos (grupo I) e cirúrgicos (grupo II). Numa segunda análise, foram divididos quanto a sua evolução clínica, em pacientes que receberam alta hospitalar (grupo A) e os que foram a óbito (grupo B). Foram colhidos, de todos os pacientes, a microalbuminúria (por meio do método DCA 2000® ou Clinitek 50®), gasometria arterial, perfil bioquímico, dados do exame físico e também aplicados os escores de mortalidade PIM e PRISM, tanto na admissão (zero hora) como em 24 horas após a internação na UTIP. **Resultados:** Houve óbitos apenas nos pacientes do grupo I, que realizaram o método da coleta de microalbuminúria pelo DCA 2000®, limitando a análise. A microalbuminúria mostrou ter uma boa sensibilidade e especificidade (curva ROC) em predizer o óbito, principalmente na dosagem de 24 horas após a admissão. Os escores PIM e PRISM também demonstraram ser bons marcadores, sendo o PIM o que melhor prediz o óbito na admissão do paciente na UTI. **Conclusões:** A microalbuminúria evolutiva, detectada precocemente, pode estar correlacionada com as alterações de permeabilidade capilar presentes na resposta inflamatória sistêmica. A microalbuminúria de 24 horas pode determinar com maior exatidão os pacientes que evoluem para óbito.

## ABSTRACT

Increased capillary permeability is part of the early changes in the systemic inflammatory response to an injury. Microalbuminuria was studied as a possible marker to assess the systemic capillary permeability. **Objective:** correlate microalbuminuria with the PIM and PRISM scores at hospital admission and after twenty four hours in order to assess microalbuminuria as a possible severity marker in severely ill pediatric patients. **Methodology:** observational, prospective and longitudinal study applied to 74 patients admitted to the pediatric ITC (intense therapy center) of the *Hospital de Clínicas (UFPR)*, from June 22 to December 12, 2005. The patients were divided into clinical patients (group I) and surgical patients (group II), according to the reason why they were admitted. Through a second analysis they were divided taken into consideration their clinical evolution: high clinical evolution patients (group A) and patients that died (group B). All patients were submitted to collection of microalbuminuria (through the DCA 2000® method or Clinitek 50®), arterial gasometry, metabolites and physical test data. In addition, the PIM and PRISM mortality scores were applied both at the time of hospital admission (zero hour) and after 24 hours. **Results:** death occurred just in the group I patients, with microalbuminuria collected through the DCA 2000® method, thus limiting the study analysis. Microalbuminuria showed a good sensibility and specificity (ROC curve) to predict death, mainly in the dosage after 24 hours. The PIM and PRISM scores showed good markers, PIM being that which better predicts death by the time patient enters hospital ITC (intense therapy center). **Conclusions:** When evolutionary microalbuminuria is early detected, it may be related to the capillary permeability interactions of the systemic inflammatory response. The 24-hour microalbuminuria may determine the patients who evolve to death more precisely.

## 1 INTRODUÇÃO

A primeira tentativa de determinação quantitativa da permeabilidade capilar foi realizada por Pappenheimer, Penkin e Barrero, em 1951, que propuseram um método de cálculo do coeficiente de difusão das moléculas da membrana capilar. A partir daquela época foram desenvolvidos vários métodos com o uso de albumina radioativa. No entanto, são métodos altamente invasivos, que consomem tempo, com técnica dispendiosa. Em 1963, Crone propôs uma técnica de indicador de difusão, com cálculos obtidos pela fração de extração de substâncias injetadas dentro e fora dos capilares. No final, mensurou o extravasamento de água pulmonar por um *Thermal-Green dye Indicator* (DE GAUDIO et al., 1999).

A determinação da microalbuminúria tem se mostrado uma técnica útil para monitorar clinicamente a nefropatia diabética incipiente. Estudos realizados em pacientes diabéticos têm evidenciado a presença de microalbuminúria até cinco anos antes da manifestação clínica clássica do quadro de nefropatia diabética. Além disso, a sua determinação tem sido utilizada para monitorar a evolução da doença (EVANS e GREAVES, 1999). Outros estudos sugerem sua utilização na monitorização do aparecimento de lesão renal em pacientes com hipertensão arterial, lúpus eritematoso sistêmico e durante a gravidez, nas suspeitas de quadros de pré-eclâmpsia (ABID et al., 2001). A presença de microalbuminúria tem sido interpretada também como um fator de risco independente para doença cardiovascular em pacientes não diabéticos (GOSLING, 1995). O poder preditivo da microalbuminúria como fator de risco em complicações cardiovasculares, como doenças coronarianas e doenças vasculares periféricas, parece ser tão ou mais forte que a hiperlipidemia e a hipertensão arterial (METCALF et al., 1992).

Estudos recentes têm evidenciado que a microalbuminúria, isto é, a relação entre concentração de albumina urinária (5 a 300mg/l) e creatinina urinária

(15-500mg/dl) (EVANS e GREAVES, 1999), pode servir como marcador na avaliação da permeabilidade capilar sistêmica (DE GAUDIO et al., 1999). Por esse motivo, ela pode refletir não apenas as alterações renais, mas também as situações em que há comprometimento capilar sistêmico (SZAKMANY e MOLNAR, 2004). Além disso, alguns estudos têm demonstrado que a microalbuminúria pode ser um marcador não específico de condições inflamatórias agudas, tanto sistêmicas como locais, e parece ser útil como preditor de seguimento em situações clínicas graves (GOSLING et al., 2006).

O aparecimento de microalbuminúria tem sido utilizado como preditor de prognóstico em pacientes gravemente enfermos. Sua presença, em amostras coletadas nas primeiras horas de admissão de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), pode representar, conforme o valor obtido, a diferença entre pacientes que sobrevivem dos que vão à óbito.

Algumas condições, como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), o choque séptico e a disfunção de múltiplos órgãos, continuam sendo grandes problemas em pacientes graves admitidos em UTI. A SIRS corresponde à falha no controle da resposta inflamatória a uma injúria ou infecção, permitindo que o processo inflamatório se difunda e cause prejuízo a órgãos distantes do sítio da injúria. A disfunção de múltiplos órgãos é responsável por 80% dos óbitos em UTI, além de prolongar os internamentos e aumentar os custos gerais (GOSLING, MANJI e CZYZ, 2003).

Essas situações exibem uma fisiopatologia comum, que envolve a relação entre o interstício e o endotélio, o que resulta em aumento da permeabilidade capilar e edema tissular. A correlação entre permeabilidade glomerular e permeabilidade vascular sistêmica pode ser avaliada por meio deste marcador, a microalbuminúria (SARTI et al., 2001). A detecção da microalbuminúria permite uma identificação mais precoce dos pacientes que possuem alto risco de desenvolver disfunção de múltiplos órgãos e, por conseguinte, maior risco de morte, o que possibilita intervenções clínicas

imediatas com melhora no prognóstico do paciente. Portanto, a microalbuminúria pode servir para, de forma indireta, detectar precocemente o aumento da permeabilidade capilar, e com isso identificar o paciente no início da sepse, assim como os que possuem alto risco de desenvolver disfunção de múltiplos órgãos. Desse modo, é possível não só prever a gravidade da doença como também a probabilidade de óbito, justificando a instituição de uma terapêutica mais agressiva e mais precoce (DE GAUDIO et al., 2000). Além disso, a microalbuminúria reflete mudanças rápidas da permeabilidade capilar podendo também ser utilizada como preditor de seguimento poucas horas após um insulto, em várias condições agudas, incluindo trauma, cirurgia, isquemia, reperfusão, pancreatite aguda e meningite (GOSLING et al., 2006).

Os componentes envolvidos na resposta inflamatória de uma injúria ou infecção estão sendo identificados em estudos experimentais sobre SIRS. Estes estudos têm como objetivo encontrar meios para modular os mediadores inflamatórios e aprender como atenuar esta resposta. A liberação destes mediadores é extremamente rápida; sua mensuração exata é importante, porque pacientes de risco poderão ser identificados precocemente no curso de uma injúria ou infecção (DAMAS, CANIVET e DE GROOTE, 1997; DONNELLY, MEADE e JAGELS, 1994; SCHLAG, REDL e HALLSTROM, 1991).

Mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral e radicais livres de oxigênio, podem alterar dramaticamente a função do endotélio em doenças agudas, em particular na sepse (ABID et al., 2001). Estes marcadores, muitas vezes, são detectados mais tardiamente e requerem recursos específicos para isso. Uma das conseqüências mais precoces do processo inflamatório é o aumento da permeabilidade capilar, que pode ser indiretamente medido pela microalbuminúria, de forma simples e prática (GOPAL, CARR e NELSON, 2006).

Escores clássicos de mortalidade, como APACHE, SOFA e PRISM têm sido aplicados em UTI e comparados à microalbuminúria com a finalidade de prognosticar o óbito. E o valor da microalbuminúria tem se mostrado tão

sensível e específico como esses escores (THOREVSKA et al., 2003; MACKINNON et al., 2000).

Estudos de avaliação de microalbuminúria como preditor de gravidade e mortalidade em pacientes pediátricos não são freqüentes, havendo necessidade de mais estudos clínicos nessa faixa etária. O presente estudo tem por objetivo observar se a microalbuminúria pode ser um preditor de gravidade e mortalidade em crianças gravemente enfermas internadas numa UTI.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Determinar a microalbuminúria em crianças agudamente doentes a fim de avaliar se ela pode ser utilizada como marcador de gravidade e mortalidade.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Comparar a microalbuminúria com os escores de mortalidade PIM e PRISM.
- Avaliar os métodos DCA 2000® e Clinitek 50® para aferição da microal-buminúria.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ENDOTÉLIO

O endotélio é considerado um órgão endócrino ativo, com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas nos diversos leitos vasculares. É responsável pelo revestimento de todos os vasos do organismo: sistema arterial, venoso, capilar e linfático. Se toda a área revestida pelo endotélio fosse medida, somaria aproximadamente 14m<sup>2</sup>, e se todas as células endoteliais fossem agrupadas, comporiam um órgão parenquimatoso comparável ao fígado (DE ANDRADE et al., 2005).

A célula endotelial regula ativamente o tônus vascular, a coagulação sangüínea, a trombólise, a remodelação vascular e a resposta inflamatória, bem como a ativação do sistema imune no organismo (FURCHGOTT e ZAWADZKI, 1980). É responsável também, por meio de extensa rede de transmissão de dados, por detectar mínimas alterações na pressão arterial, no fluxo sangüíneo, nos mediadores químicos e no balanço oxidativo (equilíbrio entre forças oxidantes e antioxidantes), que possam ocorrer em qualquer local do organismo. Ao perceber uma agressão, uma célula endotelial passa informações para todas as outras, por meio de liberação de substâncias, como o óxido nítrico, que é o principal produto liberado nesta situação. Sendo assim, é o mais perfeito sensor biológico existente (NASCIMENTO, 2003).

A integridade do lençol endotelial pode ser comprometida por vários fatores, como o processo inflamatório e a hipóxia. No entanto, a célula endotelial tem a capacidade de replicar-se, o que é de grande importância nos processos de cicatrização e remodelação vascular. A permeabilidade vascular pode, também, estar alterada em situações de ativação plaquetária e inflamação, em que a liberação de mediadores químicos pode levar à disfunção endotelial. Como o endotélio é um órgão sensorial, ele é capaz de detectar

mínimas alterações em qualquer ponto do organismo e desencadear uma resposta global com a finalidade de normalizar a função. Além disso, o endotélio modula o efeito vascular de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, bem como participa ativamente de processos metabólicos. Tem importante papel no controle da ativação das plaquetas e na produção de vasodilatadores, como o fator relaxante derivado do endotélio (FRDE), o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina, e de vasoconstritores, como a endotelina. Com o avanço no conhecimento da fisiologia endotelial, outras funções foram sendo descritas: regulação da coagulação e da anticoagulação, antiagregação plaquetária e modulação da resposta inflamatória vascular. Estas funções têm implicações importantes e complexas em situações como síndromes coronarianas agudas, sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (REINHART, BAYER e BRUNKHORST, 2002).

As investigações sobre o endotélio têm focado aspectos celulares e moleculares, por meio de metodologias de cultura de tecidos e ferramentas de biologia molecular. Além disso, pesquisas clínicas, aplicadas em seres humanos, têm utilizado métodos invasivos e não-invasivos na avaliação da vasodilatação dependente do endotélio (angiografia e ultra-som intravascular, ultra-sonografia bidimensional de alta resolução e pletismografia). Cada um desses métodos de investigação é adequado para elucidar um determinado tipo de questionamento científico. Entre eles está a intimidade molecular dos mecanismos de sinalização intra e intercelulares, tanto pelos mecanismos de homeostase da circulação e da coagulação como pela fisiopatologia da inflamação e da resposta vascular à lesão. O objetivo desses estudos é esclarecer mecanismos fisiopatológicos que tenham implicações para o diagnóstico, o prognóstico e a terapêutica destas situações clínicas (PEDRO, 2003).

O óxido nítrico (NO) é um dos principais fatores endoteliais que controlam a homeostase vascular. O endotélio, por meio da liberação de NO,

promove a vasodilatação e inibe a inflamação, a trombose e a proliferação celular.

Experimentos em animais têm demonstrado que o bloqueio da síntese de NO altera a hemodinâmica renal com aumento da pressão arterial sistêmica, diminuição da filtração glomerular, aumento da pressão capilar glomerular, bem como redução do coeficiente de filtração e do fluxo plasmático renal (BAYLIS, MITRUKA e DENG, 1992). Estas modificações são acompanhadas de marcada elevação da renina plasmática, proteinúria e, em fases mais tardias, de esclerose glomerular (RIBEIRO, ANTUNES e DE NUCCI, 1992), sendo total ou parcialmente revertidas pela administração de L-arginina (KLAHR, 2001). Esses achados sugerem que fatores capazes de interferir na síntese e liberação de NO podem causar alterações funcionais e até lesões irreversíveis nos rins (LIMA, 2003).

O endotélio participa da evolução de diversos tipos de nefropatias, sendo que, em algumas, tem um papel central, como na nefropatia diabética, na síndrome hemolítico-urêmica e na pré-eclâmpsia. No Diabetes Mellitus, são inúmeros os fatores que contribuem para alterar a função endotelial renal: hiperglicemia, aumento de radicais livres e estresse mecânico exercido sobre o glomérulo (GOLIGORSKY e CHEN, 2001). No glomérulo, essas alterações levam ao aumento da permeabilidade, com passagem de proteínas e de outras macromoléculas para o espaço urinário, proliferação mesangial, com conseqüente esclerose glomerular e estimulação de fatores que favorecem a fibrose, como a endotelina e a angiotensina II. A hiperglicemia e os produtos de glicação tecidual são particularmente nocivos, pois inativam o NO e reduzem a expressão da enzima sintetase óxido nítrico (NOS) no endotélio (GOLIGORSKY e CHEN, 2001). Nas outras patologias citadas, ocorrem mecanismos envolvendo diretamente o endotélio renal, provocando proteinúria e demais alterações (VAN WIJK, KUBLICKIENE e BOER, 2000).

Rim e endotélio desempenham funções complementares na regulação da pressão arterial, da resistência e do tônus vascular; por este motivo o rim é particularmente sensível à disfunção endotelial. São poucos os métodos que permitem a avaliação direta do endotélio renal. Este é um ponto importante, uma vez que a função do endotélio avaliada sistematicamente pode não se correlacionar necessariamente com o comportamento do endotélio renal, embora muitos autores estudem uma possível correlação entre ambos (SZAKMANY e MOLNAR, 2004).

Considerando o grande interesse despertado pelos estudos do endotélio recentemente, as respostas a estas questões não devem demorar (LIMA, 2003).

## 2.2 ALBUMINA

As propriedades fisiológicas da albumina foram reconhecidas pela primeira vez em 1837 por Ansell e, a partir de então, sua complexidade vem sendo revelada.

A albumina é a mais abundante proteína plasmática, perfazendo um total de 50% das proteínas totais do soro humano. Comparada às outras proteínas, ela é uma molécula relativamente pequena, formada por uma cadeia de 584 aminoácidos, constituindo-se em um polipeptídeo simples com um peso molecular em torno de 69.000 Daltons, arranjada predominantemente em alfa-hélices sustentadas e unidas por 17 pontes dissulfeto (DOWEIKO e NOMPLEGGI, 1991).

Uma das importantes funções da albumina é o seu papel na manutenção do volume plasmático circulante, devido ao seu peso molecular relativamente baixo e a sua alta concentração. Ela é responsável por 80% da pressão coloidosmótica, porém, sob condições de concentrações extremamente reduzidas, surpreendentemente observa-se apenas um edema discreto, o que

sugere que esta função pode ser desempenhada por outras proteínas plasmáticas. A albumina também participa da manutenção do equilíbrio ácido-básico, atuando como tampão tanto em situações de acidose metabólica como em alcalose metabólica. A albumina é sintetizada no fígado, que produz diariamente 150-250mg de albumina por kg de peso em indivíduos saudáveis. Cerca de um grama é perdido a cada dia pelo trato gastrointestinal e 0,4g é filtrado através do glomérulo renal. Entretanto, apenas 17mg escapam da reabsorção e são excretados na urina (DOS SANTOS et al., 2004).

Alterações na permeabilidade vascular, como aquelas que ocorrem na vigência de um processo inflamatório, resultam na perda de albumina do espaço intravascular para o extravascular, implicando em uma rápida diminuição nos seus níveis séricos (WICHER e SPENCE, 1987). Existem métodos colorimétricos (vermelho de bromocresol e verde de bromocresol) e imunoquímicos para mensuração da albumina sérica, porém a técnica mais precisa para medição da albumina sérica é a imunoturbidimetria, devendo ser o método de escolha.

Em situações de atividade inflamatória aguda, observa-se um aumento da permeabilidade glomerular com passagem de albumina para urina, a denominada microalbuminúria (KAYSEN, 2002).

### 2.3 FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A porção do débito cardíaco total que passa pelos rins é denominada fração renal, que é de 21%. O néfron depura o plasma de substâncias desnecessárias que não serão reabsorvidas, enquanto as substâncias necessárias, especialmente quase toda a água e eletrólitos, são reabsorvidas pelas células tubulares e voltam para o plasma pelos capilares tubulares. A membrana glomerular possui algumas diferenças em relação à de outros capilares. Possui três camadas: a camada endotelial do próprio capilar, a

membrana basal e camada de células epiteliais. Devido a estas três camadas, a permeabilidade da membrana capilar renal é de 100 a 500 vezes maior do que a do capilar comum (MASSRY e GASSOCK, 1988).

A membrana glomerular é quase totalmente impermeável a todas as proteínas plasmáticas, porém altamente permeável a praticamente todas as outras substâncias dissolvidas no plasma normal. A membrana glomerular possui poros com tamanho suficiente para permitir a passagem de moléculas com diâmetro de até 8 nanômetros (nm). As moléculas de albumina têm, em média, 6nm, portanto, podem ultrapassar estes poros. No entanto, apenas 0,5% da albumina que atinge os glomérulos passa pela membrana. Isto ocorre porque os poros são revestidos de um complexo de proteoglicanos com forte carga elétrica negativa. Como as proteínas plasmáticas também possuem carga elétrica negativa, a repulsão eletrostática das moléculas componentes das paredes dos poros impede a passagem de praticamente todas as moléculas protéicas com peso molecular acima de 69.000 Dalton (KNOX e SPIEMAN, 1983). Em algumas doenças ocorre a perda desta carga elétrica negativa permitindo a passagem de proteínas, como a albumina.

O filtrado glomerular é idêntico ao plasma, exceto por não conter quantidades significativas de proteínas. A filtração glomerular atinge cerca de 125ml/min, e mais de 99% do filtrado são normalmente reabsorvidos nos túbulos, enquanto a pequena porção restante passa para a urina. Salienta-se que, em condições normais, a quantidade de proteína normalmente filtrada é tão pequena que esta perda geralmente não possui qualquer efeito significativo, sendo considerada nula (GUYTON e HALL, 2002).

As células epiteliais da membrana glomerular possuem junções fechadas (*zona occludens*) que são muito permeáveis, sobretudo nos túbulos proximais. Já na Alça de Henle, e se estendendo pelos demais túbulos, essas junções fechadas são mais fortes e menos permeáveis. Nas superfícies basal e lateral da célula epitelial tubular, a membrana celular contém um extenso sistema

de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase, capaz de clivar o trifosfato de adenosina (ATP) e utilizar a energia liberada para transportar os íons sódio da célula para o interstício, transportando ao mesmo tempo íon potássio do interstício para o interior da célula. Substâncias de valor nutricional para o organismo como glicose, proteínas, aminoácidos, íons, acetoacetato e vitaminas normalmente são quase ou totalmente reabsorvidas pelas células tubulares por meio de mecanismos ativos e passivos. Cerca de 30 gramas de proteínas plasmáticas passam diariamente para o filtrado glomerular. A maior parte dessas proteínas retorna aos líquidos corporais graças a um mecanismo especial de reabsorção tubular (RIELLA, 2003).

Como a molécula de proteína é muito grande para ser transportada pelos processos habituais de transporte, a proteína é absorvida, por pinocitose, através da borda em escova do epitélio tubular proximal. Desse modo a proteína é fixada à membrana, e esta porção invagina-se para o interior da célula.

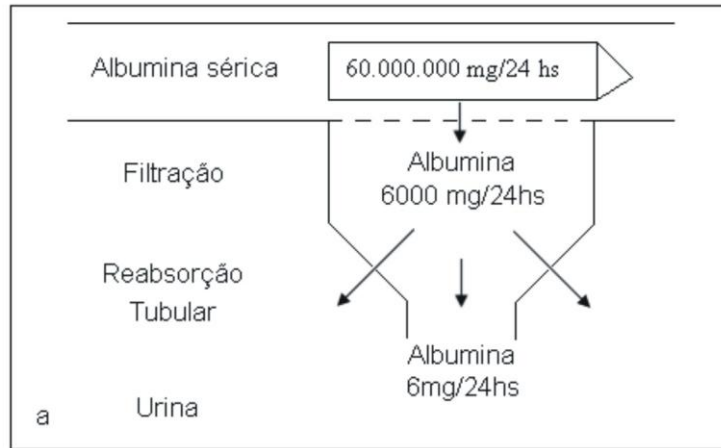
Para quase todas as substâncias que sofrem reabsorção ativa, existe uma intensidade máxima com que cada uma pode ser reabsorvida. Esta intensidade é denominada transporte tubular máximo para a substância (T<sub>m</sub>). Se houver concentrações maiores do que as determinadas pelo T<sub>m</sub>, estas substâncias podem aparecer na urina. O transporte tubular máximo para proteína plasmática é de 30mg/min. Acima deste valor elas podem ser encontradas na urina (BAYLIS e BLANTZ, 1986).

Em específico, nesse estudo procura-se mostrar situações em que ocorrem alterações da filtração glomerular, devido a diversos mecanismos, dentre eles o processo inflamatório.

Admite-se que 60.000.000mg de albumina passam pelos rins a cada vinte e quatro horas, e menos que 0,01% (6.000mg) passa para o filtrado glomerular (GOSLING, 1995). Desta porção, mais de 99% é reabsorvida por mecanismos tubulares (figura 1). O aumento de apenas 1% da permeabilidade vascular para a albumina, resulta num acréscimo de 60mg de albumina no filtrado

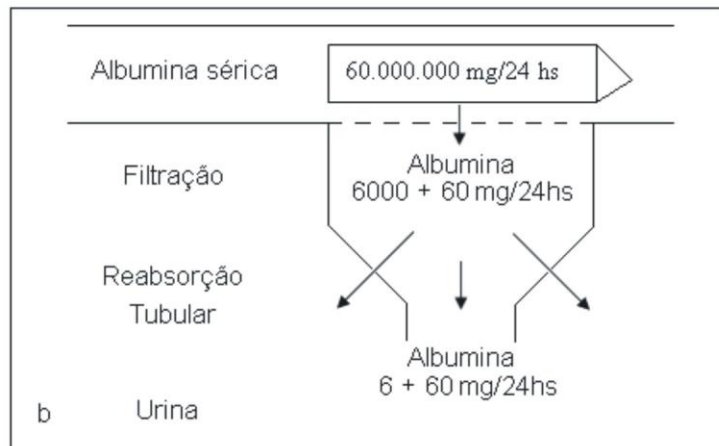
glomerular. Como esta quantia adicional não pode ser reabsorvida estima-se um aumento de 10 vezes na excreção da albumina urinária (figura 2) (GOSLING, 1995).

FIGURA 1 - FISIOLÓGIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR DA ALBUMINA SÉRICA



FONTE: Gosling (1995)

FIGURA 2 - FILTRAÇÃO GLOMERULAR AFETADA POR AUMENTO DA PERMEABILIDADE VASCULAR



FONTE: Gosling (1995)

A taxa de filtração glomerular é usualmente a melhor maneira de estimar a função renal. A fórmula mais utilizada e amplamente estudada para medir a taxa de filtração glomerular é a de Schwartz et al.:

$$\text{TFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = K^* \times \text{altura} / \text{creatinina sérica}$$

$K^* = 61,9$ : >13 anos

$K^* = 39,8$ : em lactentes

$K^* = 48,6$ : nas demais crianças

$K^* / 88,4$  de acordo com unidade convencional

## 2.4 MICROALBUMINÚRIA

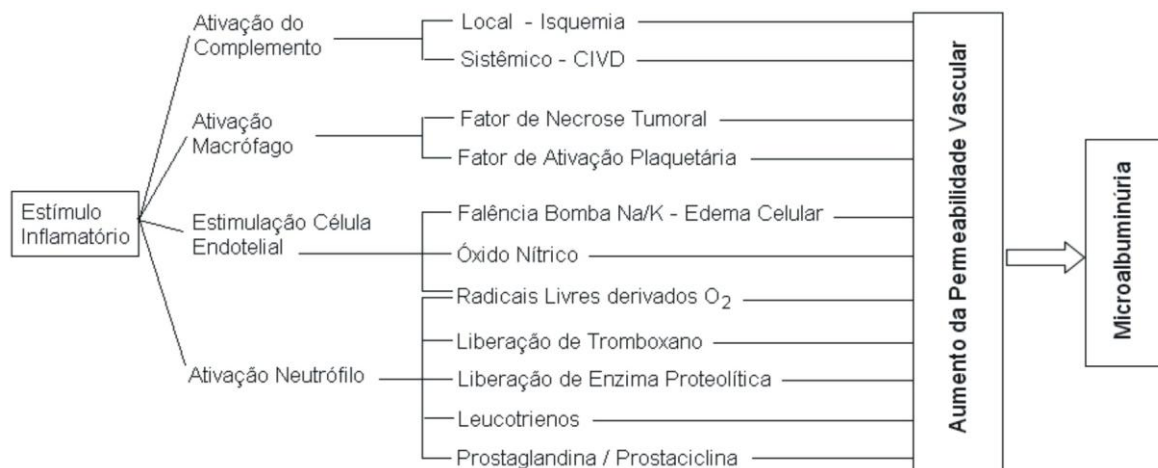
Microalbuminúria é definida como a presença (ou excreção) de albumina entre 30-300mg/l ou >20 a <200 microgramas/minuto na urina (CHUGH e BAKRIS, 2007; COMPER e OSICKA, 2005; KOULOURIS et al., 2005). Muitas dificuldades na coleta de urina, principalmente na população pediátrica, são observadas quando se faz necessária a coleta da urina por um tempo determinado (urina de 24 horas ou por um tempo definido). Recentemente, o cálculo da microalbuminúria por meio da razão entre a albumina e creatinina

urinárias permite eliminar a necessidade de coletar amostras num período determinado de tempo. Na maioria dos países, que seguem a interpretação dos EUA, essa razão é expressa no valor de 30-300mg/g. Na Europa, a relação expressa é de 2,5 a 25mg/mmol (FELDT-RASMUSSEN, et al., 1994).

A detecção da microalbuminúria tem sido utilizada como marcador indireto da alteração da permeabilidade capilar, provocada pela resposta inflamatória, na tentativa de predizer a evolução da doença aguda (THOREVSKA et al., 2003; GERSTEIN e MANN, 2001).

A sucessão de eventos fisiopatológicos, a partir do estímulo inflamatório agudo até o aumento da permeabilidade vascular, está ilustrada na figura 3.

FIGURA 3 - RESPOSTA FISIOPATOLÓGICA À UM ESTÍMULO INFLAMATÓRIO



FONTE: Gosling (1995)

Após um insulto agudo, havendo normalização da permeabilidade vascular, entre 4 a 12 horas, a albumina não é mais detectada na urina. A observação de microalbuminúria por tempo mais prolongado tem sido indicada como marcador de alto risco de desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos, com piora do prognóstico (GOSLING, et al., 2003).

O pico de microalbuminúria em pacientes com processos inflamatórios agudos, internados numa UTI, pode aparecer 48 horas antes de ocorrer elevação de outros marcadores inflamatórios, tais como a PCR. A

velocidade e a consistência da resposta microvascular a insultos agudos fazem da microalbuminúria um possível marcador precoce da gravidade do processo inflamatório agudo (DUBAYBO, 2001).

O estímulo inflamatório, que desencadeia a cascata inflamatória, pode ser tanto um trauma cirúrgico ou traumático como um processo infeccioso. Ambos geram uma resposta inflamatória sistêmica que ativa tanto os mediadores celulares quanto os humorais, tal como exemplificado na figura 3 (GOSLING, 1995).

No entanto, foram evidenciadas diferenças nas respostas, em relação aos níveis de microalbuminúria, entre grupo de pacientes internados por problemas de origem cirúrgica ou clínica.

A microalbuminúria detectada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (tanto no ato inter como no pós-operatório) pode refletir a injúria do trauma cirúrgico, sendo a sua intensidade relacionada à duração, ao tipo e à magnitude da cirurgia (MERCATELLO et al., 1991). Além disso, foi observado que o aparecimento de microalbuminúria ocorre mais precocemente quando comparado aos pacientes não submetidos à procedimentos cirúrgicos (DE GAUDIO et al., 2000). O procedimento anestésico não parece interferir nos valores obtidos de microalbuminúria nestes pacientes (SARTI et al., 2001).

Em pacientes submetidos a colecistectomia, observou-se aumento mais importante da microalbuminúria naqueles submetidos às técnicas convencionais quando comparados aos submetidos à videolaparoscopia. Essa alteração foi mais evidente a partir de duas horas após o início da cirurgia diminuindo progressivamente em até 24 horas após o seu término. Este fato pode ser utilizado na escolha dos líquidos que devem ser administrados durante e após a cirurgia. Se um aumento da permeabilidade capilar é capaz de permitir o extravasamento de albumina para o espaço extravascular, soluções contendo substâncias de alto peso molecular, como o hydroxyethyl, poderiam ajudar a equilibrar o aumento da permeabilidade capilar. Além disso, poderia impedir o

extravasamento de líquido para o terceiro espaço e diminuir a diurese osmótica (DE GÁUDIO, PIAZZA e BARNESCHI 1995; ZIKRIA et al., 1990).

Elevações dos níveis de microalbuminúria têm sido observadas em pacientes que apresentam algum tipo de complicação no período pós-operatório. Evans e Greaves, em 1999, relataram aumento da microalbuminúria naqueles pacientes que apresentavam sinais de complicação, especialmente disfunção pulmonar. De Gaudio et al., em 2000, detectaram elevação da microalbuminúria no período pós-operatório naqueles pacientes que evoluíram para sepse.

Koike et al., em 2004, em um estudo com pacientes adultos submetidos a cirurgias emergenciais, encontraram correlação do grau de microalbuminúria com o grau de disfunção da célula endotelial, por meio da dosagem sérica da trombomodulina, que é um proteoglicano endotelial com atividade anticoagulante. A trombomodulina encontra-se no endotélio dos vasos linfáticos e sanguíneos (ISHII, UCHIYAMA e KAZAMA, 1991) e é considerada um marcador confiável do dano endotelial. Embora esse estudo tenha incluído apenas 31 pacientes, foi possível correlacionar a trombomodulina com a microalbuminúria (KOIKE et al., 2004).

Muitos autores ressaltam a importância do tempo em que é colhida a urina para determinação da microalbuminúria após um ato cirúrgico, para poder correlacionar os valores obtidos com as alterações capilares ocorridas devido ao procedimento cirúrgico (GOSLING et al., 2003). A coleta da urina deve ser realizada o mais rápido possível após o término da cirurgia. Gosling et al., em 2003, observaram que a microalbuminúria, em pacientes no período pós-operatório, pode ser detectada com melhor exatidão 15 minutos após a admissão numa UTI, mostrando-se ser tão eficaz como preditor de mortalidade como os escores de APACHE e SOFA. Neste grupo de pacientes a mensuração da microalbuminúria teve um poder de discriminação significativo entre os pacientes com resposta inflamatória moderada, que se resolveu em poucas horas (valor preditivo de sobrevida de 100%) daqueles com resposta

inflamatória exacerbada (valor preditivo de mortalidade de 25%). Em pacientes traumatizados, Pallister et al., 1997, demonstraram que o achado de microalbuminúria oito horas após a admissão poderia ser utilizado para orientar medidas terapêuticas no sentido de prevenir o desenvolvimento de SARA com valor preditivo positivo de 85% e valor preditivo negativo de 95%.

A microalbuminúria também tem sido observada em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia. Foi demonstrado que ocorre um aumento progressivo das taxas de microalbuminúria durante o ato cirúrgico, sendo mais evidente quanto maior a gravidade da cirurgia, com diminuição verificada geralmente após 30 minutos do término do ato cirúrgico. Nesta série, os pacientes que desenvolveram complicações apresentaram aumento da microalbuminúria 24 horas após o término da cirurgia. Houve a normalização destes valores somente após a resolução das complicações. Provavelmente, a magnitude e o tempo de cirurgia interferem na resposta inflamatória com alterações da permeabilidade capilar (SARTI et al., 2001).

Há controvérsias na literatura quanto ao fato de a microalbuminúria ser aceita como marcador de permeabilidade vascular. Muitos autores acreditam que ela possa ser apenas um marcador de insulto inflamatório (MOLNAR, SZAKMANY e HEIGL, 2003a). Outros acreditam que ela possa refletir não só um aumento de permeabilidade renal, mas também sistêmica (DUBAYBO, 2001).

Molnar, Szakmany e Heigl (2003a), em um grupo de pacientes de pós-operatório de cirurgia abdominal, avaliaram a permeabilidade vascular, em função do aparecimento de edema periférico e pulmonar 24 horas após o término do ato cirúrgico, sendo que nesse período os valores de microalbuminúria eram baixos. Aventaram a possibilidade de que outros fatores poderiam estar presentes para alterar a microalbuminúria, dentre eles, pacientes com idade superior a 40 anos, tabagistas ou hipertensos (MOLNAR, SZAKMANY e HEIGL, 2003a). Por outro lado, Gosling et al., demonstraram que a microalbuminúria

em resposta a um estímulo inflamatório agudo, como uma cirurgia, aumenta rapidamente e atinge o máximo entre duas e quatro horas após o estímulo. Se a determinação for realizada 24 a 48 horas após o insulto, ou seja, depois de ter sido estabelecido o edema pulmonar, a microalbuminúria não será detectada, porque ela precede o insulto final (GOSLING et al., 2003).

Além do insulto traumático, a permeabilidade vascular pode estar alterada em situações clínicas, tais como: pancreatite, meningite, sepse, disfunção de múltiplos órgãos, dentre outras (SHEARMAN, GOSLING e WALKER, 1989; ROINE, 1993). Já está demonstrado que o aumento precoce da microalbuminúria pode ser utilizado para distinguir pacientes com infarto agudo do miocárdio daqueles com angina (KOULOURIS et al., 2005). Além disto, a microalbuminúria é um preditor independente de doença cardíaca isquêmica e a sua presença aumenta substancialmente os riscos cardiovasculares (IBSEN et al., 2006; DAMSGAARD et al., 1990). A microalbuminúria parece ter, também, boa sensibilidade e especificidade para predizer disfunção de múltiplos órgãos e desenvolvimento de insuficiência respiratória (ABID et al., 2001).

Em pacientes com pancreatite aguda, Shearman, Gosling e Walker em 1989, demonstraram que ocorre um pico mais elevado de microalbuminúria dentro de 36 horas após a admissão, nos pacientes que desenvolveram complicações na evolução.

Tem sido observado que a microalbuminúria pode ter valor preditivo para identificar a gravidade de pacientes internados em UTIs. Em pacientes clínicos, o aumento da microalbuminúria nas primeiras 48 horas após a admissão pode indicar complicações da doença de base (GOSLING et al., 2003).

Thorevska et al., em 2003, estudaram 104 pacientes criticamente doentes e pôde observar que a microalbuminúria  $\geq 100\text{mg/g}$  foi um preditor de mortalidade independente, seguido da idade e escores APACHE II e SOFA. A microalbuminúria, nestes níveis, apresentou especificidade de 64,5% para

predizer mortalidade comparado a 52,5%, observada para o escore APACHE II e índices de sensibilidade de 64,3% e 75%, respectivamente.

Em crianças com meningite foi constatado que no grupo de pacientes com doença de etiologia bacteriana, os níveis de microalbuminúria na admissão eram maiores do que naqueles com meningite asséptica. Ocorreu diminuição dos níveis de microalbuminúria nas primeiras 24 horas apenas nos pacientes que apresentaram boa evolução. Em todos os pacientes em que os níveis permaneceram elevados foi observada a ocorrência de complicações (ROINE, 1993).

Hipoxemia tem sido considerada como outra condição capaz de alterar a permeabilidade capilar (COGO et al., 2003). Estudos *in vivo* têm demonstrado a ocorrência de aumento generalizado da permeabilidade capilar em condições de hipoxemia. Por outro lado, estudos *in vitro* constataram que células endoteliais, expostas a baixas concentrações de oxigênio, aumentam de tamanho e surgem pequenos espaços intercelulares. Em pacientes com pneumopatia crônica, Cogo et al. encontraram uma correlação entre proteína urinária e PaO<sub>2</sub> naqueles que apresentaram hipoxemia com valores abaixo de 60mmHg.

Em um estudo envolvendo 431 pacientes, Gosling et al. (2006), observaram que a microalbuminúria aumenta com a idade e atribuíram esse fato ao aumento da prevalência de condições inflamatórias renais. É um dos poucos estudos que incluem pacientes diabéticos, demonstrando que um aumento transitório da microalbuminúria pode ocorrer após um insulto cirúrgico ou clínico, independente da presença de microalbuminúria já existente devido à nefropatia da doença de base. Cabe salientar que a presença de acidose metabólica gera diminuição da reabsorção de albumina tubular, eliminando mais albumina para urina, e esta condição volta ao normal após resolução do quadro de acidose. Em pacientes com hiperglicemia, ocorre hiperfiltração glomerular, que também contribui para o aumento da microalbuminúria. Foram avaliados, neste estudo,

tanto pacientes admitidos por indicação clínica quanto cirúrgica, e pôde-se observar que a microalbuminúria colhida entre quatro e seis horas após a admissão na UTI tem um valor significativo para predizer a evolução dos pacientes (GOSLING et al., 2006).

A maioria dos estudos foi realizada em adultos admitidos na UTI com quadro cirúrgicos, clínicos e traumatizados, em uma diversidade de doenças, nas quais a determinação de microalbuminúria foi realizada em período de tempo muito variável, desde 15 minutos até 120 horas após sua admissão (GOSLING et al., 2006). Os vários mecanismos propostos para alterar a estrutura endotelial glomerular poderiam explicar as diferentes intensidades das taxas de microalbuminúria encontradas nas diferentes condições determinantes das internações. Cabe salientar que em procedimentos cirúrgicos pode haver um aumento transitório da microalbuminúria no período pós-operatório, como já demonstrado (SZAKMANY e MOLNAR, 2004).

Em pacientes adultos foi observado correlação entre os índices de microalbuminúria e escores de mortalidade, entre eles, APACHE e MODS, sendo possível diferenciar os sobreviventes dos que irão apresentar outras complicações ou evoluir para o óbito (MACKINNON et al., 2000; ABID et al., 2001). Os poucos estudos realizados em pacientes pediátricos têm demonstrado que a microalbuminúria pode ser um marcador de resposta inflamatória precoce, capaz de predizer a evolução do paciente (ROINE, 1993; SARTI et al., 2001). Mas, ainda, não estão disponíveis na literatura estudos que correlacionam a microalbuminúria com os escores de mortalidade pediátrico. Esses escores, baseados em observações clínicas e em resultados de exames complementares, estão sendo implantados e utilizados nas unidades de terapia intensiva pediátrica. Tais escores foram elaborados para avaliar a gravidade da condição que motivou a internação, avaliar fatores de risco, bem como tentar prever a evolução e a possibilidade de óbito ou alta das UTIs em várias situações específicas (tanto clínicas como cirúrgicas) (MARTHA et al., 2005). Dentre os

exemplos de escores utilizados pelas unidades de terapia intensiva pediátrica, têm-se o PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), o PIM (*Pediatric Index of Mortality*) e o PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*). Esses sistemas, baseados principalmente em dados clínicos, estão sendo aplicados e validados, mostrando sua utilidade para os objetivos propostos (POLLACK, RUTTIMANN e GETSON, 1988; SHANN et al., 1997).

Neste trabalho objetiva-se estudar o comportamento dos escores de mortalidade PRISM e PIM, e da microalbuminúria numa população pediátrica.

Além disto, apesar da diversidade dos estudos disponíveis na literatura mundial, muitas dúvidas ainda necessitam de esclarecimento antes de considerar a mensuração da microalbuminúria como um preditor de seguimento ou guia terapêutico em pacientes gravemente enfermos (GOSLING et al., 2006).

## 2.5 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA: DCA 2000® E CLINITEK 50®

O DCA 2000® (Bayer) e o Clinitek 50® (Bayer) são analisadores que determinam simultaneamente a albumina e a creatinina urinária, podendo, assim, detectar de uma maneira rápida a taxa de microalbuminúria. Aceita-se como definição de microalbuminúria uma concentração de albumina urinária entre 30 a 300mg/l, uma taxa de excreção de albumina entre a 20-200mg/min, expressa em relação à creatinina urinária, na forma de albumina urinária/creatinina urinária (RAC), com valores entre 30 a 300mg/g (PARSONS et al., 1999).

Geralmente, a detecção da microalbuminúria se realiza numa amostra de urina de 24 horas, ou amostras cronometradas. Com o objetivo de realizar a determinação de microalbuminúria, com amostras de urina independentes de coletas cronométricas e variações intraindividuais, atualmente foram desenvolvidos métodos que determinam simultaneamente a albumina urinária,

assim como a creatinina urinária, podendo, então, realizar-se o cálculo da razão albumina urinária com creatinina urinária (RAC), ou seja, a estimativa da microalbuminúria. Esses métodos recentes são rápidos, qualitativos e semiquantitativos, alguns baseados em princípios imunológicos (DCA 2000®) e outros colorimétricos (CLINITEK 50®), que permitem a detecção rápida da microalbuminúria (HASSLACHER, 1993).

A medição da excreção de albumina na urina está sujeita a múltiplos fatores, tais como: a ampla variação intraindividual, os efeitos de exercícios físicos, temperatura e diurese, dentre outros. Uma forma simples de reduzir a influência desses fatores é utilizar o cálculo da RAC (MOGENSEN et al., 1997).

Osta e Dieguez em 2003, realizaram um estudo com 127 pacientes pediátricos, com diferentes nefropatias, tendo aplicado dois testes rápidos de determinação da microalbuminúria, DCA 2000® e Clinitek 50®, simultaneamente. O objetivo era verificar qual dos métodos tinha melhor sensibilidade e especificidade e os resultados obtidos, de ambos os analisadores, eram comparados com valores de microalbuminúria obtidos por métodos tradicionais, por nefelometria em um Sistema Array 360® (Beckman), utilizando um anticorpo de cabra antialbumina, considerado método de referência para comparação, e com a obtenção de creatinina urinária pelo método de Jaffe em um auto-analisador Hitachi 912® (Roche). O valor de corte considerado para ambos os métodos, para a albumina urinária, foi de 30mg/l. Os resultados em relação ao DCA 2000® foram: 100% de sensibilidade, 93% de especificidade, 84% de valor preditivo positivo e 100% de valor preditivo negativo, apresentando uma boa correlação entre os valores obtidos pelo DCA 2000® e o método nefelométrico, observando-se um erro sistemático positivo, com uma discreta superestimação dos resultados pelo DCA 2000®. No método Clinitek 50®, considerando também como referência o método nefelométrico, foi demonstrado que as concentrações patológicas de albumina podem ser reconhecidas com uma sensibilidade de 92%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 55% e

valor preditivo negativo de 98%. Esse estudo demonstrou que o DCA 2000® foi mais eficaz que o Clinitek 50® na detecção de microalbuminúria tanto como exame de *screening* como no seguimento do paciente.

O surgimento de equipamentos simples para medição simultânea de albumina e creatinina urinária abre um novo campo de estudo da evolução em pacientes com diferentes nefropatias ou outras doenças, reduzindo os problemas relacionados com a coleta de amostras de urina, dentre elas, variações diurnas da excreção de albumina, os efeitos de exercício, postura e diurese, que geralmente influenciam nos resultados observados nas amostras cronometradas, necessitando de preparação do paciente, tornando a coleta mais difícil, principalmente na população pediátrica. Com esses novos métodos, que, de forma simultânea, dão as concentrações de albumina e creatinina urinárias e calculam a sua relação, pode-se utilizar qualquer amostra de urina para discriminar valores normais e anormais de microalbuminúria. A utilização do índice albumina/creatinina urinária evita a necessidade de coletas de urina por 24 horas, difíceis e pouco confiáveis, principalmente na população pediátrica (PUGIA et al., 1997).

#### 2.5.1 Causas de erro do Método DCA 2000®

Existem algumas limitações que devem ser conhecidas em relação aos métodos utilizados para determinação da microalbuminúria. A análise pelo método DCA 2000® permite conhecer ambos os parâmetros (albumina e creatinina urinárias), assim como medir automaticamente sua razão. As causas de erro do procedimento incluem:

- urina com sinais de hemólise ou alta pigmentação;
- amostras de urina com concentração maior do que 5000mg/l de albumina, pois o excesso de antígeno afeta de forma direta a aglutinação;

- amostras de urina obtidas depois de um exercício físico ou em pacientes com alteração de pressão arterial;
- análise realizada em amostra com crescimento bacteriano significativo ou de um paciente com sintomas de infecção urinária.

Na determinação da albumina urinária pode ocorrer reação cruzada se houver na amostra mais de 5% de IgG, hemoglobina, transferrina ou microglobulina. Concentrações elevadas de glicose (2500mg/dl) e de uréia (2400mg/dl) não afetam os resultados e não se observa interferência com fármacos que são eliminados na urina.

Na determinação da creatinina urinária as concentrações elevadas de glicemia (2500mg/dl), uréia (2400mg/dl), ácido ascórbico (80mg/dl), bilirrubina (3,6mg/dl), acetoacetato (80mg/dl) e hemoglobina (30mg/dl) não afetam os resultados. Não se observa interferência de fármacos excretados pela urina nos resultados (BENEDICT e BEHRE, 1986; MOGENSEN et al., 1995; WATTS et al., 1992).

#### 2.5.2 Causas de Erro do Método Clinitek 50®

Na determinação da microalbuminúria pelo método Clinitek 50® a presença de hemoglobina ou mioglobina ( $\geq 5$ mg/dl) pode provocar resultados falsamente elevados com os dois testes, de albumina e creatinina. A contaminação das amostras com sabões, detergentes, antisépticos ou cremes de limpeza facial pode afetar os resultados dos exames; enquanto a presença de cimetidina pode provocar resultados falsamente elevados com o teste da creatinina. Substâncias que provocam cor anormal da urina, tais como as drogas que contém corantes azo, nitrofurantoína e riboflavina, podem afetar a leitura das áreas de reação nas tiras reagentes para análise da urina. O desenvolvimento de cor no bloco de reagente pode ser mascarado, ou uma reação de cor

pode ser produzida no bloco, podendo ser interpretada como falso positivo (PUGIA et al., 1997; KODAMA et al., 1990).

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 LOCAL DO ESTUDO**

Este estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) no período compreendido entre 22 de junho a 12 de dezembro de 2005. Esta UTIP é classificada como centro de excelência pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e é composta por dez leitos, dos quais quatro reservados para pacientes de risco intermediário.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR, no período determinado. Neste período foram internados na UTIP 161 pacientes e foram incluídos na análise 74 crianças, as quais preencheram os critérios estabelecidos.

Nenhuma criança recebeu albumina exógena, durante o estudo.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos do estudo os pacientes com nefropatia prévia, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico e infecção urinária.

#### **3.4 ÉTICA EM PESQUISA**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

### 3.5 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo prospectivo, longitudinal e observacional. Os critérios de internação, procedimentos diagnósticos e tratamentos instituídos foram os habitualmente utilizados na UTIP.

### 3.6 PROTOCOLO DE ESTUDO

Todos os dados dos pacientes incluídos no estudo foram registrados em um protocolo de coleta de dados no qual eram anotados os dados demográficos e dados clínicos obtidos pela anamnese, exame físico de admissão e durante a internação, além dos exames complementares realizados de rotina pela equipe médica na UTIP e considerados relevantes para esta pesquisa, resultados das determinações de microalbuminúria e dos escores clínicos de gravidade em UTIP, quais sejam, PIM (*Pediatric Index of Mortality*) (SHANN et al., 1997) e PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) (POLLACK, RUTTIMANN e GETSON, 1988) (Anexo 2 e 3).

Todos os pacientes foram avaliados e classificados quanto à hipoxemia e hipoperfusão. Foi interpretado como hipoxemia quando a  $pO_2$  do sangue arterial era inferior a 70 mmHg e hipoperfusão quando o nível de lactato era superior a 2mmol/l em duas aferições, na admissão e 24 horas após a internação (KOLISKI, GIRALDI e CAT, 2005).

### 3.7 EXAMES COMPLEMENTARES

Amostras de sangue arterial para realização de exames complementares foram obtidas pela equipe médica da Unidade, na admissão e vinte e quatro horas após a internação. Para a coleta, foram utilizadas seringas de plástico descartáveis e heparinizadas, com escalpe número 25 (BD). Imediatamente após a coleta, o próprio médico processava a amostra no

analisador de pH, gases, eletrólitos e metabólitos Radiometer®, Modelo 700, que mede vários parâmetros, sendo os registrados neste estudo o logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio (pH), tensão do dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), tensão do oxigênio arterial [ $p\text{O}_2(\text{a})$ ], saturação de oxigênio [ $\text{SO}_2$ ], concentrações plasmáticas de sódio ( $\text{cNa}^+$ ), potássio ( $\text{cK}^+$ ), cloreto ( $\text{cCl}^-$ ), cálcio ionizado ( $\text{cCa}^{++}$ ), glicose ( $\text{cGlu}$ ) e lactato ( $\text{cLac}$ ). Por meio de cálculos realizados pelo equipamento, são obtidos outros parâmetros, que também foram considerados: concentração de bicarbonato ( $\text{cHCO}_3^-$ ), excesso de base ( $\text{cBase}$ ), *Anion gap*, relação artério-alveolar de oxigênio [ $p\text{O}_2(\text{a/A})$ ], pressão parcial alveolar de oxigênio ( $p\text{O}_2\text{A}$ ), índice respiratório (RI) e a relação  $p\text{O}_2(\text{a,T})/\text{FO}_2$  (I). Os intervalos de referência para esses parâmetros constam no Anexo 4; o modelo de relatório impresso, no Anexo 5.

Antes de iniciar as determinações, o tipo de amostra (arterial), a fração de oxigênio inspirada [ $\text{FO}_2(\text{I})$ ] e a temperatura do paciente, relativos ao momento da coleta eram digitadas no equipamento, individualizando, assim, os cálculos de acordo com a condição de cada paciente.

A amostra de sangue remanescente era encaminhada ao Setor de Bioquímica do Serviço de Análises Clínicas do HC para determinação dos níveis séricos de uréia, creatinina, fósforo inorgânico - P (método fosfomolibdato UV), magnésio - Mg (método azul de xilidil) e albumina.

A determinação das taxas de microalbuminúria foi realizada nos analisadores DCA 2000® (Bayer) e Clinitek 50® (Bayer) nas primeiras horas de internamento e após vinte e quatro horas de admissão. Os pacientes da amostra foram selecionados aleatoriamente para determinação da microalbuminúria pelos analisadores DCA 2000® e Clinitek 50®, em virtude da indisponibilidade de reagentes para realização dos dois métodos em todos os casos.

Nos pacientes sem controle de esfíncter vesical, a coleta foi realizada com o auxílio de coletor de urina infantil esterilizado: Uro-Taylor®. Nos

pacientes com controle de esfíncter, a urina foi coletada em frascos apropriados e nos pacientes com sonda vesical, foi obtida do cateter.

Após obtenção da amostra de urina, o exame foi realizado pela própria equipe médica, treinada por um médico do serviço, habilitado previamente pelo fabricante (Anexo 6).

### 3.7.1 Método DCA 2000® para Determinação de Microalbuminúria

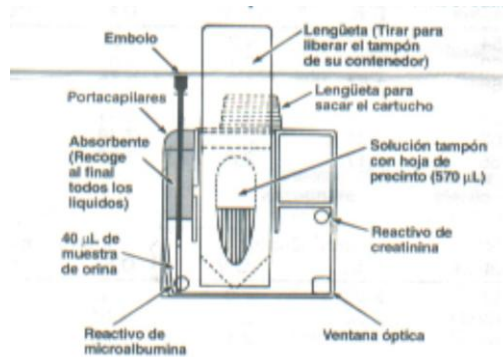
Este método realiza a determinação da microalbuminúria e creatinina urinária de forma quantitativa. É adequado para medir baixas concentrações de albumina, creatinina e a razão albumina/creatinina (*ratio*) na urina. Disponibiliza o resultado de forma imediata, visto que o processamento da amostra é feito em sete minutos. É considerado uma prova de triagem na monitorização de microalbuminúria.

FIGURA 4 - FOTOGRAFIA ILUSTRATIVA DO EQUIPAMENTO DCA 2000® PARA DETERMINAÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA



### 3.7.1.1 Fundamentos químicos na determinação de microalbuminúria pelo DCA 2000®

FIGURA 5 - CARTUCHO REATIVO DCA 2000 PARA MICROALBUMINÚRIA



Para medição da albumina, anticorpos específicos se unem à mesma em presença de polietileno glicol (aumento do turbilhonamento causado pelo complexo albumina-anticorpo, medido com absorção de 531nm) ou a formação de um complexo antígeno-anticorpo específico que aumenta o turbilhonamento do aparelho a 531nm. A albumina é quantificada usando uma curva de calibração da absorção concernente à concentração de albumina.

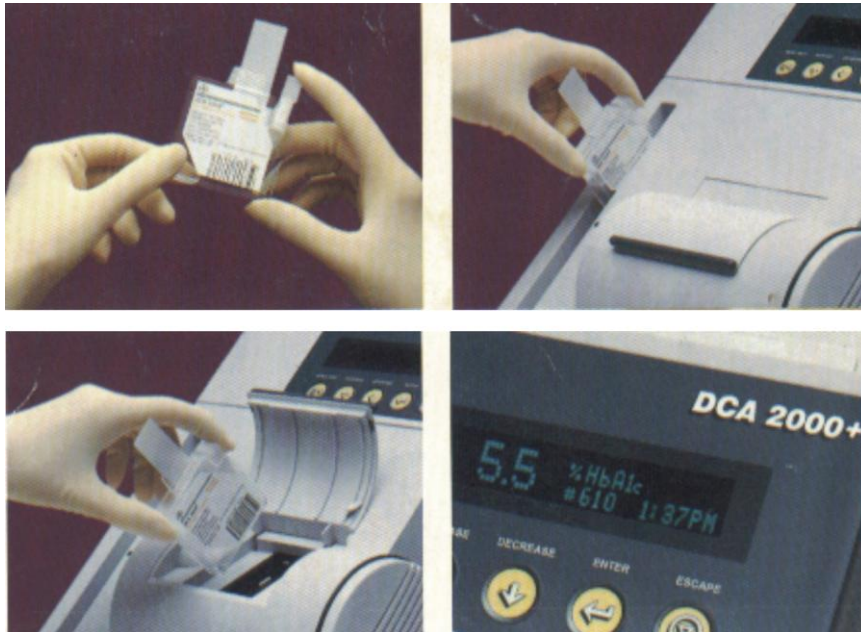
A análise da creatinina é baseada na reação Benedict/Bebre. O complexo de creatinina, junto com ácido 3,5-dinitrobenzóico, com um pH alto, forma um complexo colorido que também é medido com 531nm. A creatinina é quantificada usando-se uma curva de calibração de absorção *versus* concentração de creatinina.

Ao término da análise, obtêm-se as concentrações de albumina e creatinina urinárias, bem como a razão A/C, todas processadas e geradas de forma automática pelo analisador DCA 2000®

É importante observar que, caso a unidade da medida de creatinina seja mg/dl, a razão A/C é expressa em mg/g. Entretanto, se a unidade de medida estiver em mmol/l, a razão A/C será expressa em mg/mmol.

Os passos para realização da detecção de microalbuminúria por este analisador está demonstrado a seguir na figura 6.

FIGURA 6 - PASSOS DA REALIZAÇÃO DO MÉTODO DCA 2000® PARA DETERMINAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA



### 3.7.1.2 Componentes para realização do exame no DCA 2000®

Todos os reativos para medida de albumina e creatinina estão contidos no cartucho de DCA 2000® Microalbuminúria/Creatinina. Tanto a concentração de albumina como a de creatinina são lidas neste cartucho de reativos. As concentrações de albumina, creatinina e a razão entre elas são apresentadas na mesma escala no analisador DCA 2000®.

O *kit* para realização do exame contém: cartuchos reativos, porta-capilares de urina e êmbolos, tarja de calibração e instruções de uso.

Os reativos incluem: o reativo de albumina [anticorpo anti-albumina humana policlonal de cabra purificada (3,3-10%) em 50mM de trihidroximetil aminometano e 8,6% p/v ingredientes não reativos]; o reativo alcalino de creatinina [28% de hidróxido de potássio, 5% de ingredientes não reativos (30µl em cada cartucho)]; e a solução tampão [0,22% p/v 3,5 ácido dinitrobenzóico,

4% de polietileno glicol em 25mM de tampão N-(2-hidroxietil) iperazina - N - (3-ácido propanosulfônico) com 2% de ingredientes não reativos (0,57ml em cada cartucho)].

Todos os cartuchos utilizados no estudo foram guardados e refrigerados a 2° - 8°C (36-46F), sendo que os porta-capilares foram guardados em temperatura ambiente a 15° - 30°C (59-86F), de acordo com as recomendações do fabricante.

### 3.7.1.3 Procedimentos para realização do exame no DCA 2000®

Todos os procedimentos recomendados para o manejo adequado do cartucho foram devidamente seguidos. Não foram utilizadas tiras para abrir a bolsa de papel alumínio onde estavam os cartuchos. Não se tocava na ventana óptica. Uma vez aberto, esperava-se para que o reativo alcançasse a temperatura ambiente e o cartucho reativo era utilizado dentro de, no máximo, 10 minutos ou desprezado.

A amostra foi coletada conforme o protocolo do estudo. Não foram utilizados conservantes nas amostras urinárias e os exames foram realizados imediatamente após a coleta da urina.

A calibração do instrumento e de seus reativos foi realizada pela equipe técnica do fabricante e posteriormente auto-ajustado nos primeiros momentos durante a análise. Todos os lotes de cartuchos reativos passaram por uma cuidadosa análise e caracterização antes da aquisição para o estudo e, para que o funcionamento fosse satisfatório, foram determinados os valores de parâmetros de calibração de acordo com o número do lote e o número da análise contidos no cartucho. Os calibradores utilizados no processo de calibração consistem de uma preparação líquida de albumina, consistente, maior ou igual a 99% monômero (que é a forma em que a albumina se

encontra na urina), e todos os *kits* são submetidos a um rígido controle de qualidade.

#### 3.7.1.4 Resultados emitidos pelo equipamento DCA 2000®

Os resultados que podem ser obtidos por este método incluem:

- a) albumina com valores compreendidos entre 5 a 300mg/l.
- b) creatinina com valores compreendidos entre 15 a 500mg/dl.
- c) razão Albumina/Creatinina com valores compreendidos entre 1 a 2000mg/g.

Neste estudo, foram realizados 60 testes com estes *kits*, sendo dois para cada paciente.

#### 3.7.2 Método Clinitek 50® para Determinação da Microalbuminúria

O outro método de determinação de microalbuminúria utilizada no estudo foi realizado com o equipamento do analisador Clinitek 50® (figura 7).

FIGURA 7 - FOTOGRAFIA ILUSTRATIVA DO APARELHO CLINITEK 50® E TIRAS REAGENTES PARA DETERMINAÇÃO MICROALBUMINÚRIA



##### 3.7.2.1 Fundamentos químicos do procedimento de determinação da microalbuminúria pelo Clinitek 50®

A determinação da albumina baseia-se na ligação ao corante de sulfoneftaleína, de alta afinidade. Com pH constante, o desenvolvimento de

qualquer cor azul deve-se à presença de albumina. A cor resultante varia de verde claro a azul claro.

A determinação da creatinina baseia-se na atividade semelhante à peroxidase de um complexo cobre creatinina, que catalisa a reação de diidroperóxido de diisopropilbenzeno e 3,3,5,5 – tetrametilbenzidina. A cor resultante varia do laranja, passando pelo verde, até o azul.

### 3.7.2.2 Componentes para realização do exame no Clinitek 50®

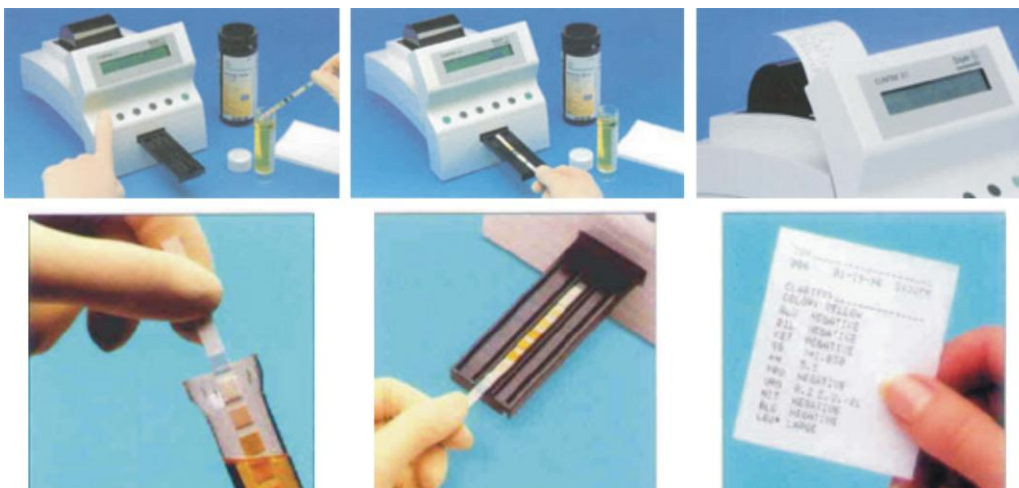
As tiras reagentes de microalbumina Clinitek 50® são tiras plásticas firmes que contêm duas áreas de reagentes que testam a albumina e a creatinina na urina. A relação albumina/creatinina também é determinada, permitindo a utilização de amostras de fluxo urinário único no exame. A relação é dada em miligrama de albumina por grama ou miligrama de creatinina por milimol (mg/g ou mg/mmol). Este produto gera resultados semiquantitativos e pode ser usado para rastrear amostras para microalbuminúria. As tiras reagentes de microalbumina Clinitek 50® estão prontas para serem utilizadas, bastando retirá-las do frasco, sendo posteriormente descartadas. As tiras são lidas com o emprego do Analisador de Química da Urina (Clinitek 50®) e o software específico (versão 4,00 ou superior). O instrumento identifica automaticamente a tira que está sendo testada, usando as fitas coloridas próximas à alça da tira. Todas as tiras reagentes foram mantidas no frasco, com a tampa hermeticamente fechada para conservar a reatividade do reagente. Em todos os casos, foram realizados exames com urina fresca. Neste estudo, foram realizados 88 exames de análise por este método (dois para cada paciente). As amostras urinárias foram conduzidas imediatamente após o fluxo urinário (na admissão e 24 horas após). Para o exame de microalbuminúria, foi utilizada a tira reagente bayer multitix 10 SG. Os reagentes incluem o reagente de albumina: 1.9% p/p bis (3,3-diiodo-4-4 dihidroxi-5-5 dinitrofenil-3,4,5,6-

tetrabromosulfoneftaleína; 94,2% p/p tampão; 3,9% p/p ingredientes não-reativos; e o reagente de creatinina: 2,5% p/p sulfato de cobre, 4,5% p/p diidropéroxido de diisopropilbenzeno; 2,0% p/p 3,3,5,5-tetrametilbenzidina; 56,4% p/p tampão; 34,6% p/p ingredientes não-reativos.

### 3.7.2.3 Procedimento para realização do exame de determinação de microalbuminúria pelo Clinitek 50®

Para realização do exame era removida uma tira do frasco e recolocada a tampa, de modo a fechá-la hermeticamente. Mergulhavam-se as almofadas de teste na amostra de urina, assegurando-se que as duas almofadas estivessem molhadas. Em seguida era removida imediatamente a tira, deslizando a extremidade dela contra a borda do frasco de urina para, assim, remover o excesso. Posteriormente as tiras eram secadas, tocando-se apenas as extremidades numa toalha de papel, e colocadas, com as almofadas de reagentes voltadas para cima, na bandeja de teste/alimentação do instrumento, deslizando a tira ao longo da bandeja até que tocasse a extremidade da mesma. A bandeja era então automaticamente recolhida pelo instrumento, e a tira era identificada e lida, e os resultados exibidos e impressos assim que disponíveis (figura 8).

FIGURA 8 - PROCEDIMENTOS PARA REALIZAÇÃO DO MÉTODO CLINITEK 50®



### 3.7.2.4 Resultados emitidos pelo equipamento Clinitek 50®

Os resultados que podem ser obtidos por este método incluem:

- Albumina: com valores variando de 20-40mg/l. O teste é específico para albumina e não é afetado pela presença de outras proteínas, como a: lisozima, pré-albumina, imunoglobulinas, haptoglobina, transferrina, proteínas Bence-Jones, glicoproteína Tamm Horsfall,  $\beta$  2 – microglobulina,  $\beta$  2 – glicoproteína,  $\alpha$ 1 – glicoproteína,  $\alpha$  1 – microglobulina,  $\alpha$  1 – antitripsina ou proteína de união de retinol.
- Creatinina: esta área de teste detecta a creatinina urinária em concentrações tão baixas quanto 10mg/dl.
- Razão albumina/creatinina: variando de 30 a 300mg/dl (quadro 1).

QUADRO 1 - QUADRO DE RESULTADOS

	RESULTADOS IMPRESSOS/EXIBIDOS			
	Abreviatura		Convencional	
albumina ALB	10mg/l	80mg/l	10mg/l	80mg/l
	30mg/l	150mg/l	30mg/l	150mg/l
creatinina CRE	10mg/dl	200mg/dl	0,9 mmol/l	17,7mmol/l
	50mg/dl	300mg/dl	4,4mmol/l	26,5mmol/l
	100mg/dl		8,8 mmol/l	
Album/crea A:C	<30mg/g (normal)		<3,4mg/mmol (normal)	
	30-300mg/g (anormal)		3,4-33,9mg/mmol (anormal)	
	>300mg/g (anormal alto)		>33,9mg/mmol (a.a)	

Anormal alto = muito alto

(albumina urinária: 10,30,80 e 150mg/l. Creatinina urinária:10,50,100,200 e 300mg/dl).

Para fins estatísticos, os resultados de microalbuminúria (Clinitek 50®) são expressos por freqüências (percentuais) de casos classificados como anormal/muito anormal (>30mg/g).

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa *Statistica*®.

Os resultados obtidos no estudo em relação a variáveis quantitativas foram expressos por médias e desvios padrões ou por medianas, valores mínimos e máximos, dependendo da condição de normalidade dos dados. Os resultados das variáveis categóricas foram expressos por frequências e percentuais. Os grupos definidos pela indicação de internação na UTIP (clínico ou cirúrgico) ou pelo desfecho na avaliação (alta ou óbito) foram comparados em relação às variáveis quantitativas, utilizando-se o teste paramétrico t de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, quando apropriado. Estas comparações, em relação a variáveis nominais dicotômicas, foram feitas usando-se o teste exato de Fisher. Para estimativa dos pontos de corte para as variáveis microalbuminúria, escores PIM e PRISM e  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foram contruídas curvas ROC (*Receiver Operator Characteristics*) e calculados os valores de sensibilidade e especificidade associados aos pontos obtidos. Para avaliar a correlação entre variáveis quantitativas, foram estimados coeficientes de correlação de Pearson. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA ESTUDADA

Constituíram a amostra deste estudo 74 pacientes, sendo 41 (55,40%) do sexo masculino e 33 (44,59%) do sexo feminino, com mediana de idade de 33 meses, variando de 1 a 156 meses, e mediana de peso de 12,00 kg, variando de 2,20 a 57,00 kg.

Quando os pacientes da amostra são comparados em relação ao gênero, não se observa diferença significativa em relação à idade e peso ( $p = 0,15$  e  $p = 0,12$ , respectivamente).

Para fins de análise estatística, os pacientes foram classificados inicialmente em dois grupos: Grupo I – pacientes admitidos na UTIP por indicação clínica ( $n = 57$ ) e Grupo II – pacientes admitidos na UTIP por indicação cirúrgica eletiva/ emergencial ( $n = 17$ ) (Quadro 2).

QUADRO 2 - SUBDIVISÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A INDICAÇÃO DA INTERNAÇÃO NA UTIP

SEPSIS OU CHOQUE SÉPTICO ( $n = 24$ )	DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO ( $n = 16$ )	DOENÇAS DO SNC ( $n = 15$ )	INTOXICAÇÕES EXÓGENAS ( $n = 2$ )	PÓS-OPERATÓRIO ( $n = 17$ )
<b>GRUPO I-a</b> a) meningococcemia b) foco gastrointestinal c) outros focos	<b>GRUPO I- b</b> a) pneumonia/ broncopneumonia/ traqueobronquite b) asma c) apnéia d) bronquiolite e) laringite	<b>GRUPO I-c</b> a) hemorragia b) crise convulsiva/ estado de mal convulsivo c) outros	<b>GRUPO I-d</b> a) hormônio tireoidiano b) organofosforado	<b>GRUPO II</b> a) cardíaco (1) b) neurocirurgia (2) c) cirurgia aparelho gastrointestinal (4) d) cirurgia aparelho genito urinário (4) e) cirurgia ortopédica (1) f) outras (1) g) emergenciais (4)

Na segunda etapa da análise, os pacientes foram classificados conforme a evolução clínica, em alta (Grupo A) e óbito (Grupo B). No grupo de pacientes internados por indicação cirúrgica, não houve óbitos e naqueles com

indicação clínica de internação houve 8 óbitos (14,00%), sendo esta diferença não significativa ( $p = 0,19$ ).

Os exames de microalbuminúria foram realizados pelos dois métodos, o DCA 2000® (em trinta pacientes) e o Clinitek 50® (em quarenta e quatro pacientes). Considerando-se que estes dois métodos têm metodologias diferentes para análise - DCA 2000®, método imunológico e Clinitek 50®, método colorimétrico - a análise foi realizada separadamente.

A divisão dos grupos conforme a metodologia de determinação da microalbuminúria, por DCA 2000® ou por Clinitek 50®, está expressa na tabela 1.

TABELA 1 - GRUPOS I E II AVALIADOS CONFORME MÉTODO RAC UTILIZADO

MÉTODO	GRUPO I- a	GRUPO I- b	GRUPO I- c	GRUPO I- d	GRUPO II
DCA	09	08	05	01	07
CLINITEK	14	08	10	02	10

Ocorreram óbitos apenas nos pacientes que realizaram o método DCA. Destes 30 pacientes para análise de alta e óbito, não houve distinção entre pacientes clínicos e cirúrgicos, pois não foram detectadas alterações ao excluir-se estatisticamente os pacientes cirúrgicos.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DA AMOSTRA ESTUDADA

### 4.2.1 Grupo I – Pacientes Admitidos na UTI por Indicação Clínica (n = 57)

Constituíram o grupo I cinquenta e sete pacientes, sendo 31 (54,38%) do sexo masculino e 26 (45,61%) do sexo feminino, com mediana de idade de 20 meses, variando de 1 a 144 meses, e mediana de peso de 12,00 kg, variando de 2,20 a 47,00 kg.

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o diagnóstico (tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

SUBGRUPOS	n	%
a) Sepsis e/ou Choque Séptico	24	42,10
b) Doenças do Aparelho Respiratório	16	28,07
c) Doenças do SNC	15	26,31
d) Intoxicações Exógenas	02	3,50
TOTAL	57	100,00

Trinta e quatro pacientes (59,64%) apresentaram hipoperfusão e 23 (40,35%), hipóxia.

#### 4.2.2 Grupo II – Pacientes Admitidos na UTI por Indicação Cirúrgica (n = 17)

Constituíram o Grupo II dezessete pacientes, sendo 10 (58,82%) do sexo masculino e 07 (41,17%) do sexo feminino, com mediana de idade de 48 meses, variando de 1 a 156 meses, e mediana de peso de 20,00 kg, variando de 2,20 a 57,00 kg.

Apenas quatro cirurgias foram emergenciais, as demais foram eletivas, tornando este grupo heterogêneo, dificultando a análise.

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o tipo de cirurgia (tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O TIPO DE CIRURGIA

SUBGRUPOS (Pós-Operatório)	n	%
a) Cardíaca	01	5,88
b) Neurocirurgia	02	11,76
c) Cirurgia do Aparelho Gastrointestinal	04	23,52
d) Cirurgia do Aparelho Genito Urinário	04	23,52
e) Cirurgia Ortopédica	01	5,88
f) Outros	01	5,88
g) Emergenciais	04	23,52
TOTAL	17	100,00

Dos dezessete pacientes cirúrgicos, treze (76,47%) apresentaram hipoperfusão e quatro (23,53%) apresentaram hipóxia.

#### 4.3 ESCORES CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS NOS PACIENTES DOS GRUPOS I E II NA ADMISSÃO E 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO NA UTIP

Nas tabelas 4 e 5 estão apresentados os resultados dos exames de pH, gases, eletrólitos e metabólicos dos escores de mortalidade e dos testes de microalbuminúria, em 0 e 24 horas, considerando-se todos os pacientes do Grupo I (Clínicos) e Grupo II (Cirúrgicos).

A análise dos resultados correspondentes à avaliação de admissão (0h) indica que, das **variáveis gasométricas**, apenas o pH e ânion gap apresentaram diferenças significativas, ao se compararem os Grupos I e II, sendo a mediana do pH menor no Grupo I e a média de ânion gap, menor no grupo II ( $p = 0,03$  e  $p = 0,005$ , respectivamente).

Para as **variáveis metabólicas**, observa-se diferença significativa entre os grupos em relação à albumina sérica, maior no Grupo I ( $p = 0,04$ ).

Quanto aos **escores de mortalidade**, tanto o PIM quanto o PRISM foram mais altos no Grupo I ( $p = 0,001$  e  $p < 0,001$ ; respectivamente).

Em relação aos testes de microalbuminúria, observam-se valores significativamente superiores no grupo I pelo método **DCA 2000®** e resultados semelhantes nos dos grupos pelo método **Clinitek 50®** ( $p = 0,03$  e  $p = 1,00$ ; respectivamente) (tabela 4).

TABELA 4 - VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA NA ADMISSÃO (0 H) NOS GRUPOS I E II

VARIÁVEL (0 hora)	GRUPO I - CLÍNICOS (n=57)	GRUPO II - CIRÚRGICOS (n=17)	P
<b>Variáveis gasométricas</b>			
pH	7,32 ± 0,17	7,38 ± 0,07	<b>0,030<sup>(1)</sup></b>
pCO <sub>2</sub>	30,60 (12,60-134,00)	32,30 (17,40-46,10)	0,839 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub>	114,00 (46,00-408,00)	105,00 (52,70-535,00)	0,779 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	285,50 (46,00-1300,00)	349,00 (115,00-804,00)	0,220 <sup>(2)</sup>
Bicarbonato	18,74 ± 7,73	19,35 ± 4,71	0,691 <sup>(1)</sup>
B.E.	-4,90 (-27,00-9,00)	-5,2 (-15,00-2,90)	0,541 <sup>(2)</sup>
Ânion gap	16,00 ± 5,14	12,24 ± 4,23	<b>0,005<sup>(1)</sup></b>
<b>Variáveis metabólicas</b>			
Glicemia	117,00 (51,00-458,00)	127,00 (36,00-483,00)	0,240 <sup>(2)</sup>
Lactato	17,10 (2,70-75,60)	19,80 (6,30-153,00)	0,549 <sup>(2)</sup>
Uréia	24,00 (5,00-233,00)	22,00 (10,00-113,00)	0,549 <sup>(2)</sup>
Creatinina	0,60 (0,40-3,90)	0,60 (0,40-1,10)	0,980 <sup>(2)</sup>
Albumina	3,70 (2,00-4,80)	3,40 (2,00-4,00)	<b>0,042<sup>(2)</sup></b>
<b>Escores de mortalidade</b>			
PIM	3,50 (0,80-85,20)	1,60 (0,00-7,60)	<b>0,001<sup>(2)</sup></b>
PRISM	8,40 (1,20-80,60)	2,40 (0,03-43,80)	<b>&lt;0,001<sup>(2)</sup></b>
<b>Testes de microalbuminúria</b>			
DCA 2000 (n = 30)	196,00 (11,00-1580,00)	25,00 (8,00-292,00)	<b>0,037<sup>(2)</sup></b>
Clinitek 50 anormal ou muito anormal (>30) (n = 44)	(n = 34) 27 (79,41%)	(n = 10) 8 (80,00%)	1,00 <sup>(3)</sup>

(1) Teste t de Student para amostras independentes.

(2) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

(3) Teste exato de Fisher.

Em relação à análise dos resultados correspondentes à avaliação realizada com 24 horas, observa-se maior tempo de internamento na UTIP nos pacientes do Grupo I (p = 0,02).

Quanto às **variáveis gasométricas**, somente a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> dos pacientes do Grupo II apresenta mediana significativamente maior do que o Grupo I (p = 0,03).

Para as **variáveis metabólicas**, os níveis de glicemia e lactato, foram significativamente superiores no Grupo I ( $p = 0,03$  e  $p = 0,009$ , respectivamente).

Igualmente, os **escores de mortalidade** PIM e PRISM foram superiores no Grupo I ( $p < 0,001$  e  $p = 0,02$ ; respectivamente).

Em relação aos testes de microalbuminúria, observa-se maiores valores no Grupo I, com níveis de significância limítrofe ( $p = 0,08$  e  $p = 0,09$ , respectivamente).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às demais variáveis analisadas (tabela 5).

TABELA 5 - VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA DE 24 HORAS NOS GRUPOS I E II

continua

VARIÁVEL (24 horas)	GRUPO I - CLÍNICOS (n=57)	GRUPO II - CIRÚRGICOS (n=17)	p
<b>Variáveis de internamento</b>			
Dias de internamento	10 (1 - 45)	8 (3 - 23)	0,393 <sup>(2)</sup>
Dias de UTI	3 (0 - 45)	0 (0 - 10)	<b>0,026<sup>(2)</sup></b>
Dias de médio risco	1 (0 - 21)	2 (0 - 8)	0,452 <sup>(2)</sup>
Dias de ventilação mecânica	0 (0 - 27)	0 (0 - 3)	0,141 <sup>(2)</sup>
<b>Variáveis gasométricas</b>			
pH	7,43 ± 0,11	7,47 ± 0,07	0,090 <sup>(1)</sup>
pCO <sub>2</sub>	32,00 (11,00-76,50)	31,50 (16,30-45,00)	0,278 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub>	98,90 (37,30-323,00)	82,60 (56,40-195,00)	0,400 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	250,00 (40,00-1180,00)	362,00 (152,00-673,00)	<b>0,034<sup>(2)</sup></b>
Bicarbonato	22,62 ± 5,23	21,96 ± 3,69	0,630 <sup>(1)</sup>
B.E.	-0,90 (-21,00-10,70)	-0,80 (-5,90-5,30)	0,879 <sup>(2)</sup>
Ânion gap	13,51 ± 4,51	11,44 ± 5,45	0,118 <sup>(1)</sup>
<b>Variáveis metabólicas</b>			
Glicemia	119,00 (69,00-367,00)	102,00 (63,00-178,00)	<b>0,033<sup>(2)</sup></b>
Lactato	11,70 (3,60-51,30)	6,30 (1,00-22,50)	<b>0,009<sup>(2)</sup></b>
Uréia	18,00 (5,00-400,00)	19,00 (7,00-27,00)	0,799 <sup>(2)</sup>
Creatinina	0,60	0,60	0,524 <sup>(2)</sup>

	(0,40-4,90)	(0,30-1,00)	
Albumina	3,60 (2,30-4,50)	3,50 (2,10-5,50)	0,849 <sup>(2)</sup>

TABELA 5 - VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA DE 24 HORAS NOS GRUPOS I E II

			conclusão
VARIÁVEL (24 horas)	GRUPO I - CLÍNICOS (n=57)	GRUPO II - CIRÚRGICOS (n=17)	p
<b>Escores de mortalidade</b>			
PIM	3,90 (0,80-72,10)	0,90 (0,30-9,30)	< 0,001 <sup>(2)</sup>
PRISM	4,10 (0,30-64,00)	2,30 (0,50-25,70)	0,022 <sup>(2)</sup>
<b>Testes de microalbuminúria</b>			
DCA 2000 (n = 30)	41,00 (14,00-2000,00)	12,00 (8,00-73,00)	0,086 <sup>(2)</sup>
Clinitek 50 anormal ou muito anormal (>30) (n = 44)	25 (73,53%)	10 (100,00)%	0,090 <sup>(3)</sup>

(1) Teste t de Student para amostras independentes.

(2) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

(3) Teste exato de Fisher.

#### 4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM SUCESSO NA EVOLUÇÃO (ALTA – GRUPO A, n = 66) OU ÓBITO (GRUPO B, n = 08)

Nas tabelas 6 e 7 são apresentados os resultados das variáveis gasométricas, metabólicas, de escores de mortalidade e dos testes de microalbuminúria, avaliados em 0 e 24 horas, considerando-se os pacientes que obtiveram alta – Grupo A e os que foram a óbito – Grupo B.

Em relação às **variáveis gasométricas**, observa-se diferença significativa para as variáveis de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e o ânion gap maiores no grupo A (p = 0,04 e p = 0,04 respectivamente).

Quanto aos **escores de mortalidade** PIM e PRISM, observam-se valores de escores mais altos no grupo B (p < 0,001 e p = 0,007; respectivamente).

Em relação aos testes de microalbuminúria, observam-se valores significativamente maiores no grupo B (p = 0,04) pelo método DCA 2000®. Para o método Clinitek 50®, não foi possível esta análise pela ausência de óbitos neste grupo (tabela 6).

TABELA 6 - VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA NA ADMISSÃO (0 H) NOS GRUPOS A E B

VARIÁVEL (0 hora)	GRUPO A - ALTA (n = 66)	GRUPO B - ÓBITOS (n = 08)	p
<b>Variáveis gasométricas</b>			
pH	7,34 ± 0,15	7,26 ± 0,22	0,169 <sup>(1)</sup>
pCO <sub>2</sub>	30,20 (12,60-134,00)	34,50 (27,80-71,20)	0,144 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub>	114,00 (52,70-535,00)	103,55 (46,00-327,00)	0,726 <sup>(2)</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	292,00 (65,10-1300,00)	103,55 (46,00-694,00)	<b>0,041<sup>(2)</sup></b>
Bicarbonato	18,71 ± 6,75	20,30 ± 10,20	0,554 <sup>(1)</sup>
B.E.	-5,05 (-27,00-8,50)	-4,40 (-25,20-9,00)	0,739 <sup>(2)</sup>
Ânion gap	15,10 (4,20 – 29,00)	10,10 (5,90 – 27,00)	<b>0,047<sup>(2)</sup></b>
<b>Variáveis metabólicas</b>			
Glicemia	122,50 (36,00 – 483,00)	103,00 (51,00-188,00)	0,181 <sup>(2)</sup>
Lactato	18,00 (2,70-153,00)	17,55 (11,70-61,20)	0,349 <sup>(2)</sup>
Uréia	23,50 (5,00-153,00)	25,50 (11,00-233,00)	0,675 <sup>(2)</sup>
Creatinina	0,60 (0,40-2,10)	0,55 (0,40-3,90)	0,260 <sup>(2)</sup>
Albumina	3,65 (2,00-4,80)	3,45 (2,60-4,40)	0,231 <sup>(2)</sup>
<b>Escores de mortalidade</b>			
PIM	2,30 (0,00-42,40)	19,45 (2,70-85,20)	<b>&lt;0,001<sup>(2)</sup></b>
PRISM	4,90 (0,03-43,80)	18,70 (7,30-80,60)	<b>0,007<sup>(2)</sup></b>
<b>Testes de microalbuminúria</b>			
DCA 2000 (n = 30)	116,00 (8,00-878,00)	292,00 (46,00-1580,00)	<b>0,040<sup>(2)</sup></b>
Clinitek 50 anormal ou muito anormal (>30) (n = 44)	n = 44 35 (79,55%)	n = 0 -	-

(1) Teste t de Student para amostras independentes.

(2) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

A tabela 7 mostra a análise comparativa entre os grupos A e B, vinte e quatro horas após admissão do paciente na unidade de terapia intensiva.

Observa-se tempo maior de ventilação mecânica entre os pacientes que foram à óbito, e evidentemente, menores tempos de internação.

Em relação as **variáveis gasométricas**, observa-se menores valores de pH e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no grupo B (p = 0,03 e p = 0,003, respectivamente).

Em relação as **variáveis metabólicas**, a glicemia apresentou valores maiores no grupo B, já a albumina sérica apresentou valores menores no grupo B ( $p = 0,03$  e  $p = 0,003$ , respectivamente).

O **escore de mortalidade PIM** foi significativamente maior no grupo B, enquanto o **PRISM** tendeu a ser maior no grupo B ( $p = 0,06$ ).

Nos testes de microalbuminúria, pelo método DCA 2000® no grupo B, os valores encontrados foram significativamente maiores.

TABELA 7 - VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS, METABÓLICAS, ESCORES DE MORTALIDADE E TESTES DE MICROALBUMINÚRIA DE 24 HORAS NOS GRUPOS A E B

VARIÁVEL (24 horas)	GRUPO A - ALTAS (n=66)	GRUPO B - ÓBITOS (n=8)	P
<b>Variáveis de internamento</b>			
Dias de internamento	9,00 (3 - 45)	4,50 (1 - 34)	0,175 <sup>(2)</sup>
Dias de UTI	2,00 (0 - 45)	4,00 (1 - 21)	0,093 <sup>(2)</sup>
Dias de médio risco	2,00 (0 - 21)	0,00 (0 - 1)	<b>0,003<sup>(2)</sup></b>
Dias de ventilação mecânica	0,00 (0 - 27)	4,00 (1 - 21)	<b>0,002<sup>(2)</sup></b>
<b>Variáveis gasométricas</b>			
pH	7,46 ± 0,07	7,28 ± 0,19	<b>0,036<sup>(1)</sup></b>
pCO <sub>2</sub>	33,10 ± 8,79	44,36 ± 18,08	0,124 <sup>(1)</sup>
PaO <sub>2</sub>	99,95 (37,30-323,00)	68,20 (40,00-200,00)	0,181 <sup>(2)</sup>
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	301,50 (72,90-1180,00)	102,35 (40,00-414,00)	<b>0,003<sup>(2)</sup></b>
Bicarbonato	22,83 ± 4,36	19,50 ± 7,93	0,280 <sup>(1)</sup>
B.E.	-0,70 (-10,10-10,70)	-6,15 (-21,00-8,10)	0,051 <sup>(2)</sup>
Ânion gap	12,70 ± 4,60	15,78 ± 5,70	0,086 <sup>(1)</sup>
<b>Variáveis metabólicas</b>			
Glicemia	112,50 (63,00-297,00)	134,50 (104,00-367,00)	<b>0,031<sup>(2)</sup></b>
Lactato	9,00 (1,00-51,30)	17,50 (5,40-45,00)	0,107 <sup>(2)</sup>
Uréia	18,00 (5,00-87,00)	30,00 (10,00-400,00)	0,260 <sup>(2)</sup>
Creatinina	0,63 ± 0,29	1,19 ± 1,53	0,338 <sup>(1)</sup>
Albumina	3,58 ± 0,55	2,95 ± 0,53	<b>0,003<sup>(1)</sup></b>
<b>Escore de mortalidade</b>			
PIM	2,05 (0,30-48,90)	29,45 (13,70-72,10)	<b>&lt; 0,001<sup>(2)</sup></b>
PRISM	3,25 (0,30-25,70)	6,35 (1,40-64,00)	0,060 <sup>(2)</sup>
<b>Testes de microalbuminúria</b>			
DCA 2000 (n=30)	18,45 (8,00-218,00)	489,50 (41,00-2000,00)	<b>&lt;0,001<sup>(2)</sup></b>
Clinitek 50 anormal ou muito anormal (>30) (n = 44)	n = 44 35(79,55%)	n = 0 -	-

(1) Teste t de Student para amostras independentes.

(2) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DOS PONTOS DE CORTE PARA MICROALBUMINÚRIA (DCA 2000®), PIM, PRISM E PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

Com o objetivo de determinar pontos de corte, ou seja, os valores com maiores índices de sensibilidade e especificidade, para as variáveis microalbuminúria (DCA 2000®), PIM, PRISM e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> que possam ser utilizados na predição do desfecho de óbito do paciente, foram construídas curvas ROC, considerando-se as avaliações de 0 hora e 24 horas. Os maiores índices de sensibilidade e especificidade são expressas pela maior área abaixo da curva e o intervalo de 95% de confiança correspondente (figuras 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18).

FIGURA 9 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: MICROALBUMINÚRIA. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA

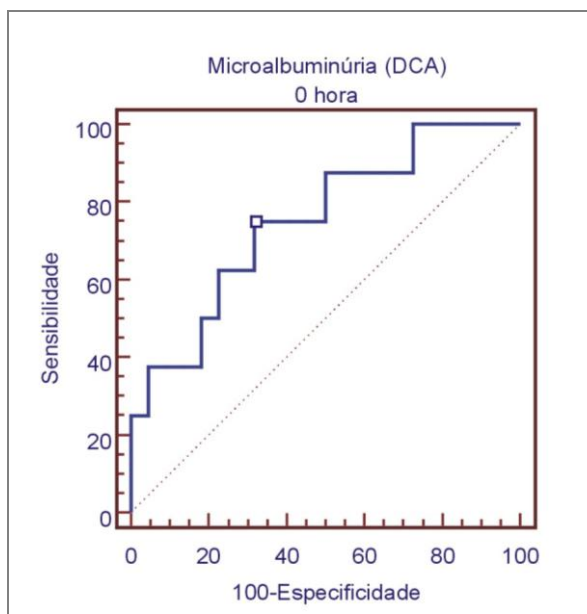


FIGURA 10 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: MICROALBUMINÚRIA. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS

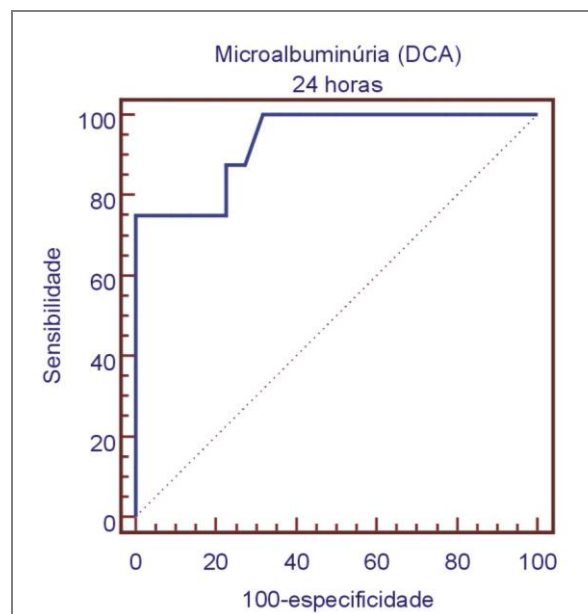


FIGURA 11 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PIM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA

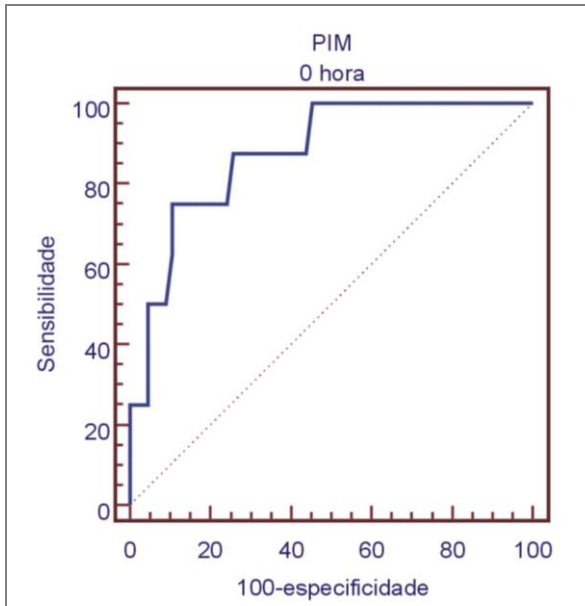


FIGURA 12 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PIM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS

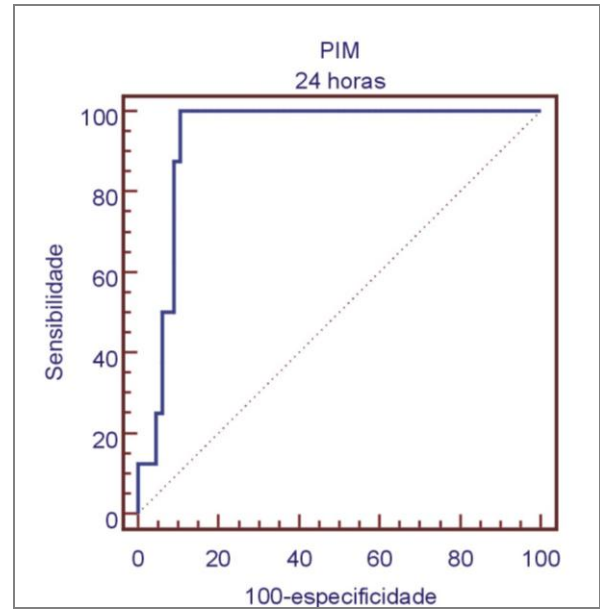


FIGURA 13 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA

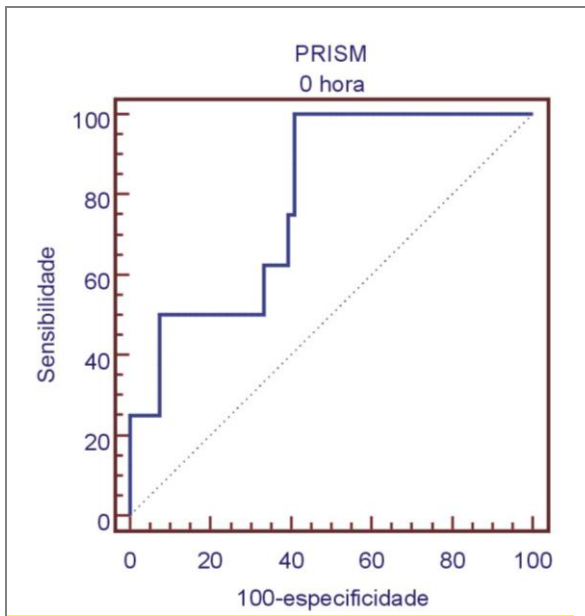


FIGURA 14 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS

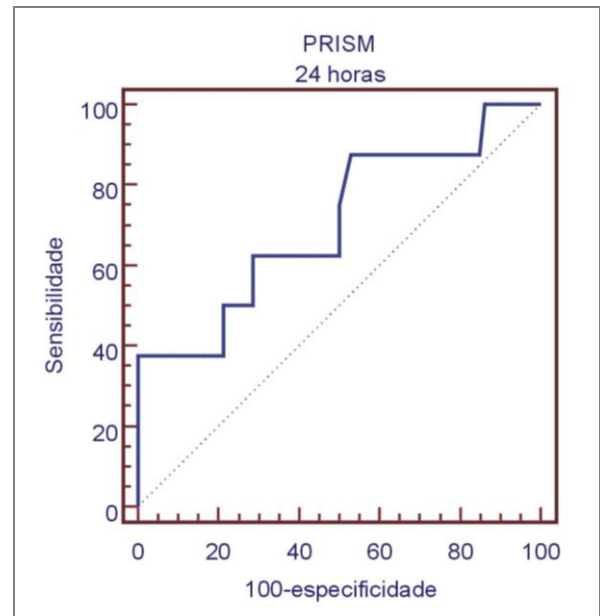


FIGURA 15 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA

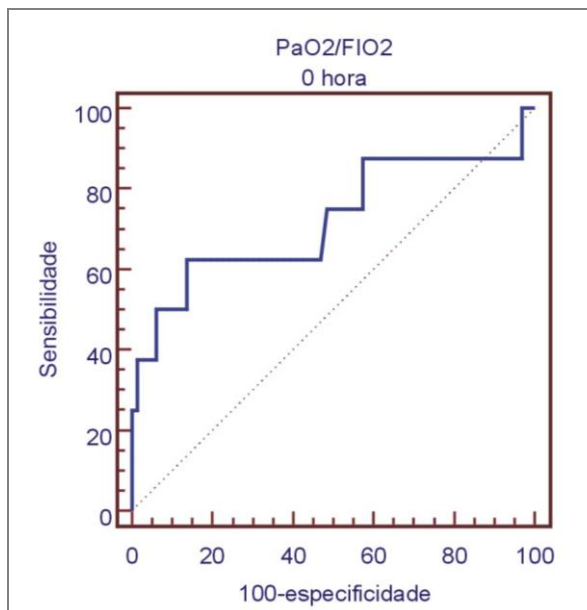


FIGURA 16 - CURVA ROC. VARIÁVEL INDEPENDENTE: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS

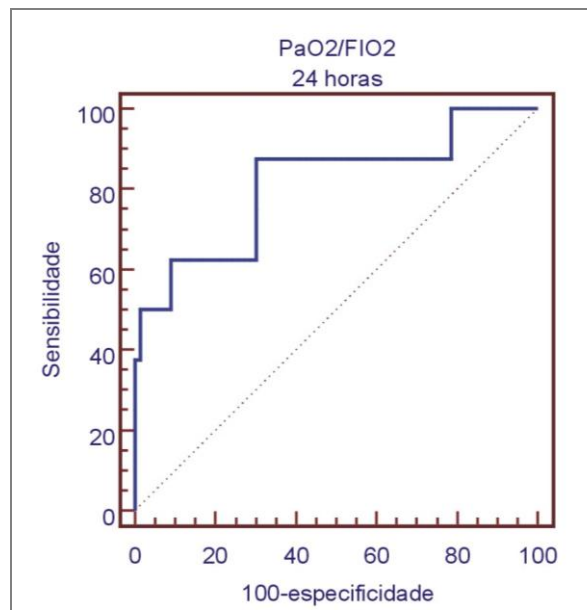


FIGURA 17 - COMPARAÇÃO ENTRE CURVAS ROC. VARIÁVEIS INDEPENDENTES: MICROALBUMINÚRIA (DCA), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PIM E PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 0 HORA

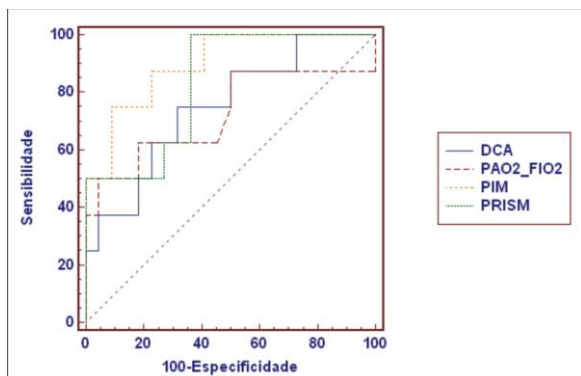
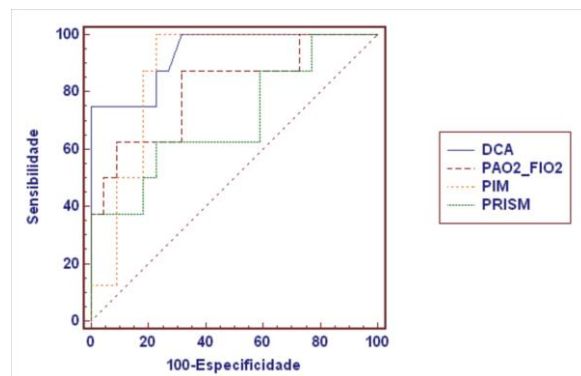


FIGURA 18 - COMPARAÇÃO ENTRE CURVAS ROC. VARIÁVEIS INDEPENDENTES: MICROALBUMINÚRIA(DCA), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PIM E PRISM. VARIÁVEL DEPENDENTE: ÓBITO. MOMENTO: 24 HORAS



Em relação a microalbuminúria, o ponto de corte igual a 189mg/g indica que, na 0 hora, valores de microalbuminúria maiores do 189mg/g indica que, na hora 0, valores de microalbuminúria maiores que 189mg/g estão associados a óbito, com sensibilidade de 75% e especificidade de 68,2%. Observa-se que esta variável, quando comparada com o PIM, apresenta o mesmo nível de sensibilidade, porém com menor especificidade. O ponto de corte encontrado para a variável PRISM apresenta alta sensibilidade (100,00%),

porém baixa especificidade (59,1%). Para a variável PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, o ponto de corte indicado apresenta especificidade maior do que a sensibilidade, ao contrário da microalbuminúria.

Não se observa diferença estatisticamente significativa entre as áreas abaixo da curva ROC das quatro variáveis estudadas. Sendo assim, na avaliação de 0 hora, não se pode afirmar que uma dessas variáveis tenha maior poder preditivo de evolução para o óbito (tabela 8).

TABELA 8 - ÁREA DE CURVA DE CORTE E ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM 0 HORA

VARIÁVEL	ÁREA ABAIXO DA CURVA (IC 95%)	PONTO DE CORTE	SENSIBILIDADE (IC 95%)	ESPECIFICIDADE (IC 95%)
Microalb (DCA)	0,75 (0,56-0,89)	189	75,0 (35,0-96,1)	68,2 (45,1-86,1)
PIM	0,88 (0,78-0,94)	12,8	75,0 (35,0-96,1)	89,4 (79,4-95,6)
PRISM	0,79 (0,68-0,87)	6,0	100 (62,9-100)	59,1 (46,3-71,0)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,72 (0,60-0,82)	134	62,5 (24,7-91,0)	86,4 (75,7-93,6)

A sensibilidade e a especificidade correspondentes aos pontos de corte indicados pela curva ROC com 24 horas foram altas para todas as variáveis, com exceção do PRISM, que apresentou um valor baixo de sensibilidade. A variável PIM mostrou-se com o melhor índice de prognóstico de óbito, com um valor de sensibilidade igual a 100,00% e especificidade de 89,4%.

Observa-se com 24 horas de internamento que todas as variáveis estudadas apresentam elevada sensibilidade e especificidade para indicar a ocorrência de óbito, exceto o escore PRISM. Na comparação entre as curvas, verifica-se que a microalbuminúria de 24 horas tem valor preditivo para o óbito semelhante ao PIM e significativamente superior ao PRISM (p = 0,02) (tabela 9).

TABELA 9 - ÁREA DE CURVA DE CORTE E ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM 24 HORAS

VARIÁVEL	ÁREA ABAIXO DA CURVA (IC 95%)	PONTO DE CORTE	SENSIBILIDADE (IC 95%)	ESPECIFICIDADE (IC 95%)
Microalb (DCA)	0,935 (0,781-0,990)	218	75 (35,0-96,1)	100 (84,4-100)
PIM	0,932 (0,848-0,977)	9,3	100,0 (62,9-100,0)	89,4 (79,4-95,6)

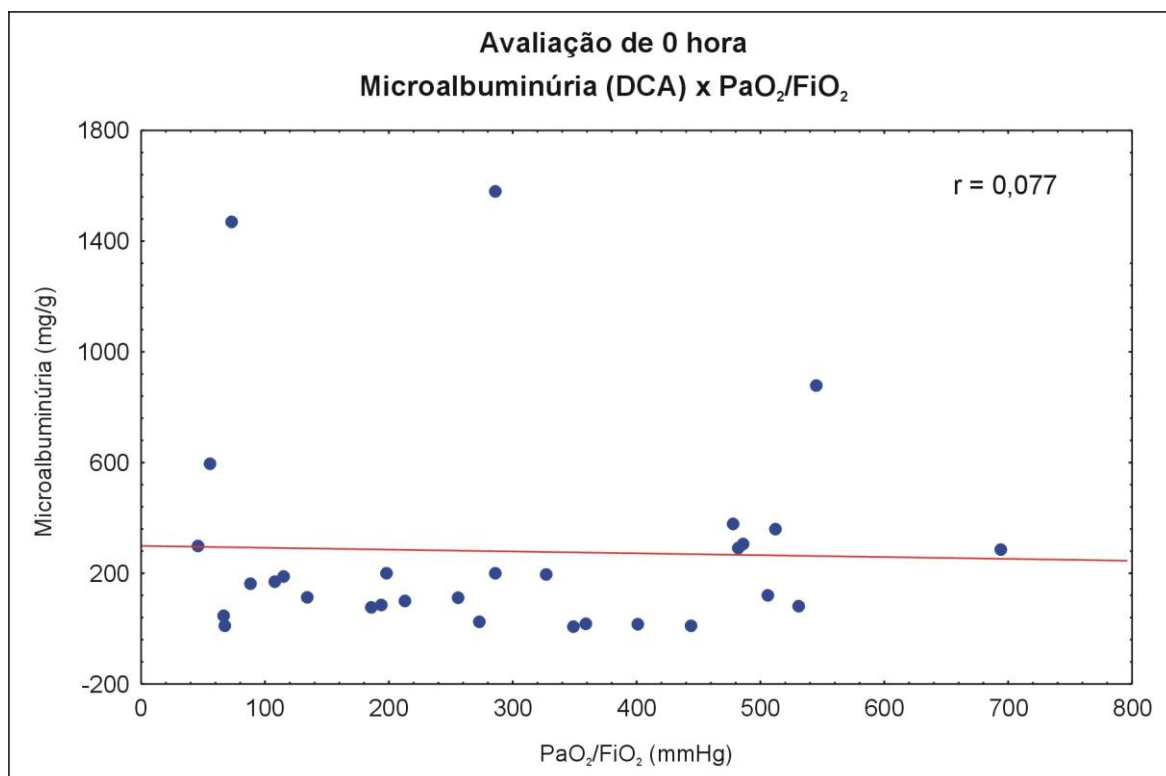
PRISM	0,690 (0,572-0,793)	25,7	37,5 (9,0-75,3)	98,5 (91,8-99,7)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,812 (0,705-0,894)	200	87,5 (47,4-97,9)	69,7 (57,1-80,4)

---

#### 4.6 CORRELAÇÃO ENTRE $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ E ALBUMINÚRIA

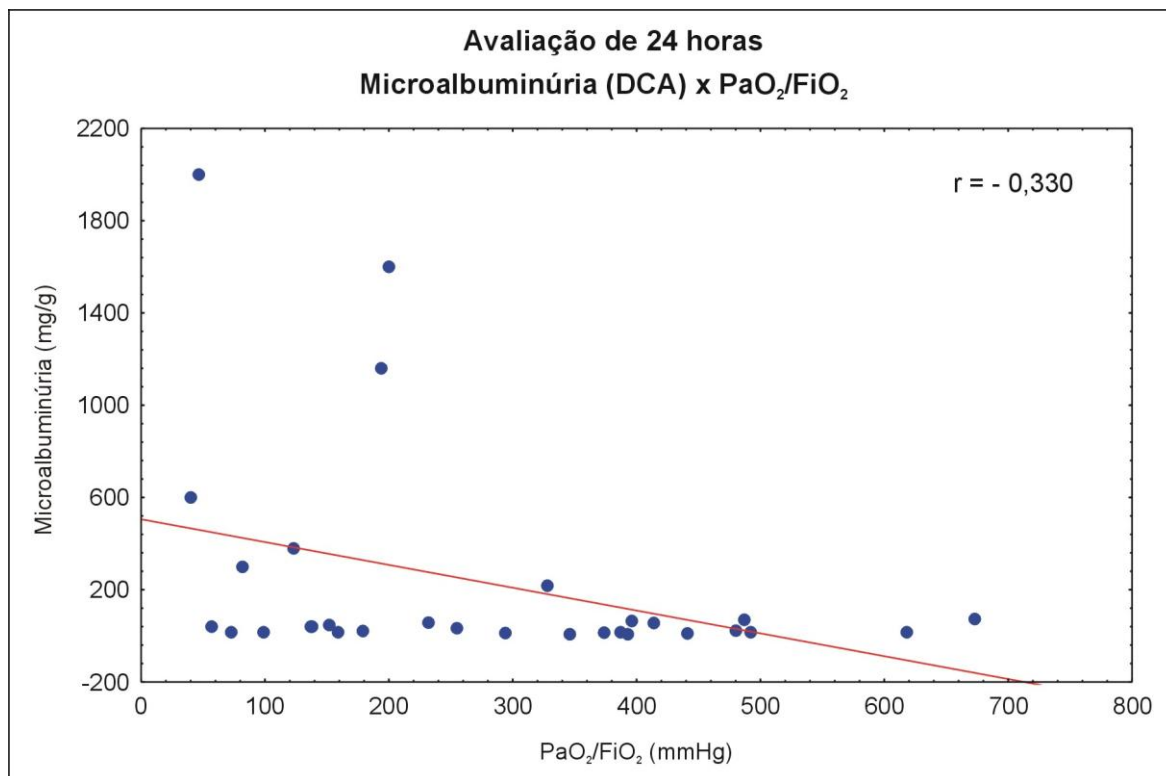
A análise da correlação entre  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e microalbuminúria mostrou que, na avaliação de 0 hora, o coeficiente de correlação de Pearson estimado está próximo de zero ( $r = 0,077$ ), indicando a ausência de associação entre essas duas variáveis (figura 19).

FIGURA 19 - CORRELAÇÃO ENTRE A MICROALBUMINÚRIA E  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  COM 0 HORA



Na avaliação de 24 horas, o coeficiente de correlação obtido de  $-0,33$  indica uma tendência de associação inversa entre a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e microalbuminúria (figura 20).

FIGURA 20 - CORRELAÇÃO ENTRE A MICROALBUMINÚRIA E PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> COM 24 HORAS



## 5 DISCUSSÃO

Tem sido demonstrado que o rápido aumento da permeabilidade renal para as proteínas plasmáticas depois de um trauma (GOSLING, SANGHERA e DICKSON, 1994), cirurgia (GOSLING et al., 1988a; FLECK et al., 1985), ou isquemia (HORTON et al., 1994; BERTON et al., 1998), é proporcional à gravidade do insulto, sugerindo que a alteração da permeabilidade renal e a vascular sistêmica ocorram simultaneamente, e possam ter uma fisiopatologia comum durante estádios precoces da doença aguda (ABID et al., 2001). Por esse motivo, a velocidade da resposta microvascular a insultos agudos faz da microalbuminúria um possível marcador precoce da gravidade da inflamação aguda (GOSLING et al., 2003). A microalbuminúria tem sido detectada em diversas condições clínicas que são caracterizadas pelo aumento da permeabilidade glomerular, tanto em situações crônicas, como a diabetes e hipertensão (LANE, 2004; COURSIN, CONNERY e KETZLER, 2004), quanto em agudas, como a sepse (DE GAUDIO et al., 2000; THOREVSKA et al., 2003).

Um insulto clínico ou cirúrgico desencadeia uma resposta inflamatória com liberação de vários mediadores pela célula endotelial. Taniguchi et al. em 1999, estudaram o tempo de liberação das citocinas depois de uma admissão em UTI, para identificar pacientes portadores de SIRS com risco de morte e observaram que a deficiência de interleucina 10, bem como a deficiência ou diminuição de interleucina 6 nos primeiros quatro dias de internação foram os melhores preditores de prognóstico (GOSLING et al., 2003). O grande desafio seria detectar, de forma mais precoce, a evolução da cascata inflamatória. Nesse sentido, tem sido observado que o pico da microalbuminúria pode ser detectado em até quarenta e oito horas antes do aparecimento de outros marcadores inflamatórios, como a Proteína C Reativa (EVANS e GREAVES, 1999).

No presente estudo, foi constatado que os pacientes apresentaram na admissão, PIM, PRISM e microalbuminúria (DCA 2000®) maiores no grupo I que no grupo II ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,037$ , respectivamente). Além disso, os valores de pH no grupo I foram menores que no grupo II ( $p = 0,030$ ). Estes resultados podem estar relacionados ao fato de que o grupo I é composto por pacientes mais graves, instáveis hemodinamicamente, e o grupo II é predominantemente composto de pacientes estáveis clinicamente, submetidos a cirurgias eletivas.

Na avaliação de 24 horas foi observado também que os valores de PIM e PRISM foram maiores no grupo I ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,022$ ; respectivamente), assim como os níveis séricos de lactato e glicemia ( $p = 0,009$ ;  $p = 0,033$ ; respectivamente), evidenciando a maior gravidade dos pacientes no grupo I. O aumento de lactato tem sido utilizado por vários autores como sinal de prognóstico. Koliski et al. em 2005, num estudo com pacientes pediátricos admitidos em uma UTI, evidenciaram que a maioria dos pacientes que foram a óbito apresentava níveis de lactato no sangue maiores do que o do grupo de pacientes que sobreviveram. Enquanto na admissão o nível de lactato apresentou baixa sensibilidade e especificidade em predizer o óbito, com 24 horas de evolução foi considerado o melhor preditor de óbito.

A segunda parte do estudo teve como objetivo comparar os pacientes que receberam alta (Grupo A) daqueles que foram a óbito (Grupo B). Em relação aos testes clínicos de gravidade, os pacientes do grupo B apresentaram escores piores que os do grupo A. O escore PIM foi significativamente mais elevado tanto na admissão como em 24 horas ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; respectivamente), enquanto o escore PRISM o foi apenas na admissão ( $p = 0,007$ ). Esta disparidade pode ser explicada porque os parâmetros utilizados na composição dos escores são diferentes.

A hiperglicemia e a acidose metabólica mais elevadas, no grupo que foi a óbito ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,03$ ; respectivamente) indicam, tal como se observa

na literatura, que a hiperglicemia e acidose metabólica podem ser marcadores associados a um pior prognóstico (SRINIVASAN et al., 2004; WINTERGERST et al., 2006).

Em relação à microalbuminúria, determinada pelo método DCA 2000®, observa-se que os pacientes que foram à óbito já evidenciavam níveis elevados na admissão e acentuação com 24 horas ( $p = 0,04$  e  $p < 0,001$ ; respectivamente).

Desta análise pode-se concluir que o escore PIM da admissão e os níveis de microalbuminúria com 24 horas seriam os indicadores mais eficientes de risco de óbito na evolução.

Alguns autores têm demonstrado um aumento da microalbuminúria após grandes cirurgias em pacientes adultos (DE GAUDIO et al., 1995; GOSLING et al., 1988b, FLECK et al., 1985). Esse aumento parece ser proporcional à magnitude do insulto cirúrgico, sendo incisões de pele e dissecações cirúrgicas consideradas como desencadeadoras da resposta inflamatória sistêmica, que resulta em aumento da permeabilidade capilar (DE GAUDIO et al., 1995, GOSLING et al., 1988a), GOSLING et al., 2003).

Num estudo com 225 pacientes cirúrgicos, foi constatado nos que sobreviveram que a média da taxa de microalbuminúria diminuiu significativamente 4 a 6 horas após o insulto. Nos pacientes que evoluíram para óbito também houve uma diminuição da microalbuminúria, porém não significativa. Este resultado aparentemente contraditório poderia ser explicado pela falta de homogeneidade do grupo de estudo constituído tanto por pacientes internados apenas para observação clínica como por pacientes hemodinamicamente instáveis (GOSLING et al., 2006).

A mesma dificuldade foi encontrada no presente estudo, pois os pacientes do Grupo II (cirúrgicos) não representaram um grupo homogêneo, ou seja, dos dezessete pacientes que foram submetidos à cirurgia (tabela 3),

apenas quatro foram submetidos à cirurgias emergenciais, sendo as demais eletivas.

O DCA 2000® e Clinitek 50® são analisadores que medem simultaneamente a albumina e creatinina urinária. Estes métodos, para detecção da microalbuminúria, são de execução rápida e fácil, sendo o DCA 2000® baseado em princípios imuno-nológicos e o Clinitek 50®, colorimétrico (HASSLACHER, 1993). Nos pacientes do grupo II, cuja microalbuminúria foi determinada pelo método DCA 2000®, observou-se aumento logo após o ato operatório, com valores variando conforme a magnitude da cirurgia. A média dos valores encontrados neste grupo, no pós-operatório imediato, foi de 25mg/g (8-292mg/g) diminuindo para 12mg/g (8-73mg/g) em 24 horas. Já nos pacientes deste grupo, cuja microalbuminúria foi determinada pelo Clinitek 50®, 80% apresentaram valores acima de 30mg/g na admissão, permanecendo aumentados em todos os casos em 24 horas. Isto pode ser explicado pelo fato de o Clinitek 50® ter menor especificidade e sensibilidade que o DCA 2000® (OSTA e DIEGUEZ, 2003).

Esses resultados são semelhantes à de outros estudos realizados com pacientes cirúrgicos e traumatizados, que demonstram um rápido aumento da microalbuminúria em até uma hora após o insulto cirúrgico, normalizando entre 6-12 horas naqueles pacientes que evoluem sem complicações. Por outro lado, pacientes nos quais os valores de microalbuminúria permanecem elevados podem evoluir com complicações, entre elas: SARA e disfunção de múltiplos órgãos (SARTI et al., 2001; GOSLING et al., 2003).

Microalbuminúria também tem sido observada em pacientes pediátricos submetidos a cirurgias. Foi demonstrado que ocorre um aumento progressivo da microalbuminúria durante o ato cirúrgico, sendo mais evidente quanto maior a gravidade da cirurgia; não há correlação com estresse fisiológico pré-operatório e indução anestésica (SARTI et al., 2001).

No presente estudo, dos quatro pacientes submetidos a cirurgias de emergência, em dois deles (volvo e apendicectomia com peritonite) foi constatado que os valores de microalbuminúria, detectados pelo método Clinitek 50®, estavam aumentados na admissão e permaneceram elevados nas 24 horas. Estes pacientes apresentaram complicações pulmonares, dentre elas, broncopneumonia e derrame pleural. Nos outros dois pacientes que não apresentaram complicações na evolução, os níveis de microalbuminúria, detectados pelo método DCA 2000®, estavam aumentados na admissão e diminuíram em 24 horas.

Neste estudo, os óbitos ocorreram apenas no grupo de crianças com doenças clínicas que realizaram o método DCA 2000®. A microalbuminúria neste grupo pôde indicar, de forma precoce, os pacientes que evoluíram para óbito. De todas as variáveis estudadas, apenas três demonstraram ser úteis para prever a mortalidade. A microalbuminúria na admissão apresentou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 68,2% em prever o óbito, e nas 24 horas, sensibilidade de 75% e especificidade de 100%. O ponto de corte da microalbuminúria indicado na admissão, que pôde alertar para gravidade, foi de 189mg/g e o de 24 horas, 218mg/g (tabelas 8 e 9). Do mesmo modo, o escore PIM demonstrou elevada sensibilidade e especificidade na admissão (75% e 89,4%, respectivamente) e em 24 horas de evolução (100% e 89,4%). Em relação ao escore PRISM, na admissão, ele mostrou ser mais sensível (100%) e em 24 horas mais específico (98,5%).

Nas figuras 13 e 18, pode-se observar, por meio da curva ROC, que, dentre as variáveis avaliadas, o melhor preditor de óbito na admissão foi o escore PIM (área sob curva ROC = 0,88) e em 24 horas, a microalbuminúria (área sob a curva ROC = 0,935).

Thorevska et al., em 2003, em um grupo de pacientes adultos com doenças clínicas graves, compararam a microalbuminúria da admissão e de 48 horas, com os escores de mortalidade, APACHE e SOFA. Foi constatado que os

pacientes que evoluíram para óbito apresentavam escores de mortalidade e microalbuminúria elevados. A microalbuminúria superior à 100mg/g foi um preditor independente de mortalidade, seguido de idade, escores APACHE e SOFA.

Outros estudos clínicos não têm encontrado associação entre o aumento dos níveis de microalbuminúria e insulto agudo, em pacientes clínicos gravemente enfermos (MOLNAR, SZAKMANY e HEIGL 2003). Isso pode ter ocorrido pelo fato de os pacientes serem portadores de doenças crônicas, com fatores prévios que podem interferir na análise. Este achado sugere que tentativas para utilizar a microalbuminúria na admissão em UTI como um preditor prognóstico podem ter insucesso se o grupo de pacientes não for selecionado previamente (GOSLING et al., 2003b).

A microalbuminúria tem sido relacionada com a gravidade das meningites em crianças. Roine, em 1993, em estudo com crianças com meningite, demonstrou que a microalbuminúria distingue as bacterianas das assépticas com uma especificidade de 94%. No presente estudo houve dez pacientes com diagnóstico de meningococcemia, um com meningite bacteriana e um com meningite asséptica. Naquele com meningite bacteriana, a microalbuminúria da admissão (pelo método Clinitek 50®) mostrou valor muito anormal (> 300mg/g) e em 24 horas valores anormais (30-300mg/g). Já na meningite asséptica, tanto os valores de admissão como os de 24 horas foram normais (< 30mg/g). Não se pode afirmar apenas com dois casos que a microalbuminúria pôde diferenciar meningite bacteriana da asséptica; porém, baseado no estudo de Roine, no qual foram estudadas 68 crianças, os resultados do atual estudo tiveram achados semelhantes aos daquele autor.

Nos pacientes deste estudo houve uma tendência de associação entre a elevação da microalbuminúria e a piora da  $PaO_2/FiO_2$  de 24 horas ( $p=0,075$ ) (figura 20). Gosling, Sanghera e Dickson, em 1994, observaram que, em pacientes que evoluíram com disfunção respiratória, houve correlação entre o aumento

das taxas de microalbuminúria e a diminuição da relação  $PaO_2/FiO_2$ . A correlação entre a microal-buminúria (permeabilidade vascular renal) e  $PaO_2/FiO_2$  (permeabilidade vascular pulmonar) tem sido estudada por muitos autores. Szakmany e Molnar, em 2004, observaram em pacientes no período pós-operatório, que o aumento da microalbuminúria é inversamente proporcional à  $PaO_2/FiO_2$ . Outros autores não encontraram correlação entre microalbu-minúria e disfunção respiratória (DE GAUDIO et al., 2000; MOLNAR, SZAKMANY e HEIGL, 2003).

O aumento da microalbuminúria pode ser um importante preditor de seguimento, podendo estar relacionado ao desenvolvimento de disfunção respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos. Quando associada à diminuição do  $PaO_2/FiO_2$ , e se identificados no início do processo, estes parâmetros podem indicar a instituição de estratégias terapêuticas precoces (ABID et al., 2001).

Ainda não está esclarecido se o aumento da permeabilidade glomerular sempre reflete um aumento da permeabilidade vascular sistêmica e se a microalbuminúria poderia exteriorizar esta alteração. Este estudo apresenta certas limitações devido ao pequeno número de pacientes. No entanto, a análise da microalbuminúria durante as primeiras 24 horas pode representar um marcador útil para o prognóstico em crianças gravemente enfermas. A técnica para detecção da microalbuminúria é simples, rápida, não-invasiva e utiliza equipamentos acessíveis. Estudos adicionais devem ser realizados com maior número de pacientes a fim de que esta técnica possa ser aceita como parte da prática clínica. Além disso, outros estudos para detecção de microalbuminúria em diversas condições clínicas, como edema sistêmico e choque séptico, poderão auxiliar na compreensão da fisiopatologia, bem como para acompanhar as alterações da permeabilidade capilar nestas situações. A possibilidade de a microalbuminúria ser utilizada como preditor precoce da evolução dos pacientes poderá, inclusive, influenciar as decisões terapêuticas a serem tomadas na UTI.

## 6 CONCLUSÃO

1. A microalbuminúria evidenciou ser um bom preditor de prognóstico em crianças com doenças graves admitidas numa UTIP, indicando de forma precoce aqueles pacientes que foram à óbito.
2. O melhor preditor de óbito na admissão dentre as variáveis estudadas foi o escore PIM.
3. Dentre as três variáveis analisadas (microalbuminúria, PIM e PRISM), a microalbuminúria de 24 horas teve sensibilidade de 75% e especificidade de 100% em predizer o óbito, mostrando ser a mais eficaz das variáveis neste momento da análise.
4. O método DCA 2000® demonstrou ser eficaz para detecção de microalbu-minúria. No grupo avaliado pelo método Clinitek 50®, não houve óbitos, ficando a análise prejudicada.

## REFERÊNCIAS

- ABID, O.; SUN, Q.; SUGIMOT, K.; MERCAN, D.; VINCENT, J. L. Predictive Value of Microalbuminuria in medical ICU patients. **Chest**, v.120, p.1984-1988, 2001.
- BAYLIS, C.; BLANTZ, R. C. Glomerular hemodynamics. **News in Physiol Sci**, v.1, p.86, 1986.
- BAYLIS, C.; MITRUKA, B.; DENG, A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. **J Clin Invest**, v.90, p.278-281, 1992.
- BENEDICT, S. R.; BEHRE, J. A. Some application of a new color reaction for creatinine. **J Biol Chem**, v.114, p.515-532, 1936.
- BERTON, G.; CORDIANO, R.; MBASO, S. et al. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. **J Hypertens**, v.16, p.525-530, 1998.
- CHUGH, A.; BAKRIS, G. L. Microalbuminuria: What is it? why is it important? What should be done about it? An update. **J Clin Hypertens**, v.9, n.3, p.196-200, 2007.
- COGO, A.; CIACCIA, A.; LEGORINI, C.; GRIMALDI, A.; MILANI, G. F. Proteinuria in COPD patients with and without respiratory failure. **Chest**, v.123, p.652-653, 2003.
- COMPER, W. D.; OSICKA, T. M. Detection of urinary albumin. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v.12, n.2, p.170-176, 2005.
- COURSIN, D. B.; CONNERY, L. E.; KETZLER, J. T. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. **Crit Care Med**, v.32, p.S116-S125, 2004.
- CRONE, C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the "indicator diffusion" method. **Acta Physiol Scand**, v.58, p.292-305, 1963.
- DAMAS, P.; CANIVET, J. L.; DE GROOTE, D. et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. **Crit Care Med**, v.25, p.405-412, 1997.
- DAMSGAARD, E. M.; FROLAND, A.; JORGENSEN, O. D.; MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality. **Br Med J**, v.300, p.297-300, 1990.
- DE ANDRADE, Z. M.; CARVALHES, J. T.; TADDEI, J. A.; CHRISTOFALO, D. M.; AJZEN, S. A. Função endotelial de adolescentes normotensos sem fatores de risco para hipertensão arterial. **J Pediatr (Rio J)**, v.81, p.395-9, 2005.
- DE GAUDIO, A. R.; ADEMBRI, C.; GRECHI, S.; NOVELLI, G. P. Microalbuminuria as an index of impairment of glomerular permeability in postoperative septic patients. **Intensive Care Med**, v.26, p.1364-1368, 2000.

DE GAUDIO, A. R.; PIAZZA, E.; BARNESCHI, M. G. et al. Perioperative assesment of glomerular permeability. **Anaesthesia**, v.50, p.810-812, 1995.

DE GAUDIO, A. R.; SPINA, R.; DI FILIPPO, A.; FERI, M. Glomerular permeability and trauma: A correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score. **Critical Care Med**, v.27, n.10, p.2105-2108, 1999.

DONNELLY, T. J.; MEADE, P.; JAGELS, M. et al. Cytokine, complement and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. **Critical Care Med**, v.22, p.768-776, 1994.

DOS SANTOS, N. S.; DRAIBE, S. A.; KAMIMURA, M. A.; CUPPARI, L. Serum albumin as nutritional marker of hemodialysis patients. **Rev Nutr**, Campinas, v.17, n.3, p.339-349, 2004.

DOWEIKO, J. P.; NOMPLEGGI, D. J. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. **JPEN**, v.15, n.2, p.207-211, 1991.

DUBAYBO, B. A. Microalbuminuria simple, inexpensive and dynamic marker of critical illness. **Chest**, v.120, p.1769-1770, 2001.

EVANS, G.; GREAVES, I. Microalbuminuria as predictor of outcome. **BMJ**, v.318, p.207-208, 1999.

FELDT-RASMUSSEN, B. et al. Microalbuminuria: An Important Diagnostic Tool. **J. Diabet**, v.8, p.137-145, 1994.

FLECK, A.; RAINES, G.; HAWKER, F. et al. Increased vascular permeability: a major cause of albuminuria in disease and injury. **Lancet**, p.781-783, 1985.

FURCHGOTT, R.; ZAWADZKI, J. V. B. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, n.5789, p.373-6, 1980.

GERSTEIN, H. C.; MANN, J. F. Albuminuria and the risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. **JAMA**, v.286, p.421-426, 2001.

GOLIGORSKY, M. S.; CHEN, J. Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy. **Hypertension**, p.744-750, 2001.

GOPAL, S.; CARR, B.; NELSON, P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. **Crit Care Medicine**, v.34, n.6, p.1805-1810, 2006.

GOSLING, P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. **British Journal of Hospital Medicine**, v.54, n.6, p.285-290, 1995.

GOSLING, P.; BRUDNEY, S.; MCGRATH, L.; RISEBORO, S.; MANJI, M. Mortality prediction at admission to intensive care: A comparison of microalbuminuria with acute physiology scores after 24 hours. **Critical Care Med**, v.31, n.1, p.98-103, 2003.

GOSLING, P.; CZYZ, J.; NIGHTINGALE, P.; MANJI, M. Microalbuminuria in the intensive care units: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients. **Crit Care Med**, v.34, n.8, p.2158-2166, 2006.

GOSLING, P.; MANJI, M.; CZYZ, J. Microalbuminuria: timing is everything! **Intensive Care Med**, v.29, p.1394, 2003.

GOSLING, P.; SANGHERA, K.; DICKSON, G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. **The Journal of Trauma**, v.36, n.4, p.477-481, 1994.

GOSLING, P.; SHEARMAN, C. P.; GWYNN, B.; SIMMS, M. H. Microproteinuria: response to operation. **British Medical Journal**, v.296, p.338-9, 1988a.

GOSLING, P.; SUTCLIFE, A. J.; COOPER, M. A. C. S.; JONES, A. F. Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidation, rennin and myoglobin. **Annals of Clinical Biochemistry**, v.25, p.53-9, 1988b.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiología médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HASSLACHER, C. Clinical significance of microalbuminuria and evaluation of the Micral – Test. **Clin Biochem**, v.26, p.283-7, 1993.

HORTON, R. C.; GOSLING, P.; REEVES, C. N. et al. Microalbumin excretion in patients with positive exercise electrocardiogram tests. **Eur Heart J**, v.15, p.1353-1355, 1994.

IBSEN, H.; OLSEN, M. H.; WACHTELL, K.; BORCH-JOHNSEN, K.; LINDHOLM, L. H.; MOGENSEN, C. E.; DAHLOF, B.; SNAPINN, S. M.; WAN, Y.; LYLE, P. A. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. **Diabetes Care**, v.29, n.3, p.595-600, 2006.

ISHII, H.; UCHIYAMA, H.; KAZAMA, M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. **Thromb Haesmost**, v.65, p.618-623, 1991.

KAYSEN, G. A. Why measure serum albumin levels? **J Renal Nutr**, v.12, n.3, p.148-50, 2002.

KLAHR, S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. **Nephrol Dial Transplant**, v.16 (suppl 1), p.60-62, 2001.

KNOX, F. G.; SPIEMAN, W. S. Renal circulation. In: SHEPHERD, J. T.; ABOUD, F. M. (Eds.). **Handbook of Physiology**. Sec. 2, Bethesda, Md., American Physiological Society, 1983. v.3. p.183.

KODAMA, K. et al. The range of albumin concentrations in the single-void first morning urine of 1090 healthy young children. **Diab Research Clin Prac**, v.9, p.55-58, 1990.

KOIKE, K.; AIBOSHI, J.; SHINOZAWA, Y.; SEKINE, K.; ENDO, T.; YAMAMOTO, Y. Correlation of glomerular permeability, endothelial injury, and postoperative multiple organ dysfunction. **Surg Today**, v.34, p.811-816, 2004.

KOLISKI, A.; CAT, I.; GIRALDI, D.; CAT, M. Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças gravemente doentes. **J Pediatr**, v.81, n.4, p.287-292, 2005.

KOULOURIS, S.; LEKATSAS, I.; KARABINOS, I.; IOANNIDIS, G.; KATOSTARAS, T.; KRANIDIS, A.; TRIANTAFILLOU, K.; THALASSINOS, N.; ANTHOPOULOS, M. D. Microalbuminuria: A strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. **Am Heart J**, v.149, n.5, p.840-845, 2005.

LANE, J. T. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: A temporal perspective. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.286, p.F442-450, 2004.

LIMA, J. J. G. Rim e endotélio. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.

LUZ, Protásio Lemos da; LAURINDO, Francisco Rafael Martins; CHAGAS, Antônio Carlos Palandri. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.

MACKINNON, K. L.; MOLNAR, Z.; LOWE, D.; WATSON, I. D.; SHEARER, E. Use of microalbuminuria as a predictor of outcome in critically ill patients. **Br J Anaesth**, v.84, n.2, p.239-241, 2000.

MARTHA, V. F.; GARCIA, P. C. R.; PIVA, J. P.; EINLOFT, P. R.; BRUNO, F.; RAMPON, V. Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. **J Pediatr**, v.81, n.3, p.259-264, 2005.

MASSRY, S. G.; GASSOCK, R. J. (Eds.). **Textbook of Nephrology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.

MERCATELLO, A.; HADJ-AISSA, A.; CHERY, C.; SAGNARD, P.; POZET, N.; TISSOT, E.; BOULEZ, J.; MOSKOVITCHENKO, J. F. Microalbuminuria is acutely increased during anesthesia and surgery. **Nephron**, v.58, p.161-3, 1991.

METCALF, P.; BARKER, J.; SCOTT, A.; WILD, C.; SCRAGG, R.; DRYSON, E. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidaemia. **Clin Chem**, v.38, p.1802-8, 1992.

MOGENSEN, C. E. et al. Prevention of Diabetic Renal Disease with special reference to microalbuminuria. **Lancet**, v.346, p.1080-1084, 1995.

MOGENSEN, C. E.; VIBERTI, G. C.; PEHEIM, E.; KUTTER, D.; HASSLACHER, C.; HOFMANN, W. et al. Multicenter evaluation of the Micral-test II test strip, an immunologic rapid test for detection of microalbuminuria. **Diabetes Care**, v.20, p.1642-7, 1997.

MOLNAR, Z.; SZAKMANY, T.; HEIGL, P. Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock. **Intensive Care Med**, v.29, p.391-395, 2003a.

MOLNAR, Z.; SZAKMANY, T.; HEIGL, P. Microalbuminuria in severe sepsis: timing is difficult, "normal" levels are uncertain. **Intensive Care Med**, v.29, p.1395, 2003b.

NASCIMENTO, C. A. Estrutura orgânica do endotélio vascular. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.

OSTA, V.; DIEGUEZ, S. Evaluation of two rapid tests for the determination of microalbuminuria and the urinary albumin/creatinine ratio. **An Pediatr (Barc.)**, v.59, n.2, p.131-137, 2003.

PALLISTER, I.; GOSLING, P.; ALPAR, K.; BRADLEY, S. Prediction of post-traumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate eight hours after admission. **J Trauma**, v.42, p.1056-1061, 1997.

PAPPENHEIMER, J. R.; RENKIN, E. M.; BARRERO, L. M. Filtration diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. **Am J Physiol**, v.167, p 13-46, 1951.

PARSONS, M.; NEWMAN, D. J.; PUGIA, M.; NEWALL, R. G.; PRICE, C. P. Performance of a reagent strip device for quantitation of de urine albumin: Creatinine ratio in a point of care setting. **Clinical Nephrology**, v.51, p.220-7, 1999.

PEDRO, M. A. Métodos de investigação do endotélio. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.

POLLACK, M. M.; CUERDON, T. T.; PATEL, K. M.; RUTTIMANN, U. E.; GETSON, P. R.; LEVETOWN, M. Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. **JAMA**, v.272, p.941-6, 1994.

POLLACK, M. M.; RUTTIMANN, V. E.; GETSON, P. R. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. **Crit Care Med**, v.16, p.1110-6, 1988.

PUGIA, M. J.; LOTT, J. A.; CLARK, L. W.; PARKER, D. R.; WALLACE, J. F.; WILLIS, T. W. Comparison of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria. **Eur Clin Chem Biochem**, v.35, p.693-9, 1997.

REINHART, K.; BAYER, O.; BRUNKHORST, F. et al. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. **Crit Care Med**, v.30 (5 Suppl), p.302-312, 2002.

RIBEIRO, M. O.; ANTUNES, E.; DE NUCCI, G. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model arterial hypertension. **Hypertension**, v.20, p.298-303, 1992.

RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

ROINE, I. Microalbuminuria: an index of severity in childhood meningitis. **Pediatr Infect Dis J**, v.12, n7, p.584-588, 1993.

- SARTI, A.; DE GAUDIO, A. R.; MESSINEO, A.; CUTTINI, M.; VENTURA, A. Glomerular permeability after surgical trauma in children: Relationship between microalbuminuria and surgical stress score. **Pediatric Critical Care**, v.29, n.8, p.1626-1629, 2001.
- SCHLAG, G.; REDL, H.; HALLSTROM, S. The cell in shock: the origin of the multiple organ failure. **Resuscitation**, v.21, p.137-80, 1991.
- SCHWARTZ, G.J.; FURTH, S.; COLE, S.R.; WARADY, B.; MUNOZ, A. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. **Kidney Int**, v.11, p. 2070 -7, 2006.
- SCHWARTZ, G.J.; GAUTHIER, B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr**, v.106, n.3, p.522-6, 1985.
- SHANN, F.; PEARSON, G.; SLATER, A.; WILKINSON, K. Pediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. **Intensive Care Med**, v.23, p.201-207, 1997.
- SHEARMAN, C. P.; GOSLING, P.; WALKER, K. J. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? **J Clin Pathol**, v.42, p.1132-5, 1989.
- SRINIVASAN, V.; SPINELLA, P. C.; DROTT, H. R.; ROTH, C.L.; HELFAER, M. A.; NADKARNI, V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. **Pediatr Crit Care Med**, v.5, n.4, p.329-36, 2004.
- SZAKMANY, T.; MOLNAR, Z. Increased glomerular permeability and pulmonary dysfunction following major surgery: correlation of microalbuminuria and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.48, p.704-710, 2004.
- TANIGUCHI, T.; KOIDO, Y.; AIBOSHI, J. et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Med**, v.27, p.1262-1264, 1999.
- THOREVSKA, N.; SABAHI, R.; UPADYA, A.; MANTHOUS, C.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Microalbuminuria in critically ill medical patients: Prevalence, predictors, and prognostic significance. **Critical Care Med**, v.31, p.1075-1081, 2003.
- VAN WIJK, M. J.; KUBLICKIENE, K.; BOER, K. Vascular function in preeclampsia. **Cardiovasc Res**, v.47, p.38-48, 2000.
- WATTS, G. F. et al. Setting the Standards for Diabetes Care: Microalbuminuria. **Practical Diabetes**, v.9, p.84-88, 1992.
- WICHER, J.; SPENCE, C. When is serum albumin worth measuring? **Ann Clin Biochem**, v.24, p.572-80, 1987.

WINTERGERST, K.A.; BUCKINGHAM, B.; GANDRUD, L.; WONG, B. J.; KACHE, S.; WILSON, D. M. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. **Pediatrics**, v.118, n.1, p.173-9, 2006.

ZIKRIA, B. A.; SUBBARAO, C. O. Z. M. C.; POPILKIS, S. J.; SACHDEV, R.; CHAUHAN, P.; FREEMAN, H. P.; KING, T. C. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. **Archives of Surgery**, v.125, p.930-4, 1990.

## DOCUMENTOS CONSULTADOS

ASSADI, F. K. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. **Pediatr Nephrol**, v.20, n.8, p.1131-1135, 2005.

BAKKER, A. J. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favours microalbuminuria – to - creatinine ratio over albumin concentration. **Diabet Care**, v.22, p.307-313, 1999.

BRUDNEY, C. S.; GOSLING, P.; MANDI, M. Pulmonary and Renal Function following cardiopulmonary bypass is associated with systemic capillary leak. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v.19, n.2, p.188-92, 2005.

DEZIER, J. F.; LE REUN, M.; POIRIER, J. Y. Usefulness of the urinary albumin/creatinine ratio in screening of microalbuminuria. **La Press Medicale**, v.17/18, p.897-900, 1988.

DOGRA, G.; RICH, L.; STANTON, K. Endothelium - dependent and independent vasodilation studies at normoglycaemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. **Diabetologia**, v.44, p.593-601, 2001.

FELDT-RASMUSSEN, B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. **Diabetes Metab**, v.26 (Suppl 4), p.64-66, 2000.

FRIEDLAND, J.; PORTER, J. C.; DARYANANI, S. et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)III scores and survival in patients in an intensive care unit. **Crit Care Med**, v.24, p.1775-1781, 1996.

GEMKE, R. J.; BONSEL, G. J.; BUGHT, A. J. Outcome assessment and quality assurance in pediatric intensive care. **Intensive care in childhood: a challenge to future**. 2 nd ed. Berlin: Springer, 1996. p.117-32.

GRETZ, N.; SCHCK, D.; SADICK, M.; PILL, J. Bias and precision of estimated glomerular filtration rate in children. **Pediatr Nephrol**, v.22, p.167-169, 2007.

GUGLIELMI, M. D.; PIERDOMENICO, S. D.; SALVATOIRES, L. Impaired left ventricular diastolic function and vascular postischemic vasodilation associated with microalbuminuria in IDDM patients. **Diabetes Care**, v.18, p.353-360, 1995.

GUNNING, K.; ROWAN, K. ABC of intensive care outcome data and scoring systems. **BMJ**, v.319, p.241-4, 1999.

HANSEN, J. M.; OLSEN, N. V.; FELDT-RASMUSSEN, B. et al. Albuminuria and overall capillary permeability of albumin in acute altitude hypoxia. **J Appl Physiol**, v.76, p.1922-1927, 1994.

JARRET, R. J.; VIBERTI, G. C.; ARGYROPOULOS, A. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. **Diabet Med**, v.1, p.17-19, 1984.

JENSEN, J. S.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, J. et al. Microalbuminuria reflects a generalised transvascular albumin leak in clinically healthy subjects. **Clin Sci**, v.88, p.629-633, 1995.

KEH, D.; BOEHNKE, T.; WEBER-CARTENS, S. et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low dose" hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. **Am J Respir Crit Care Med**, v.167, p.512-520, 2003.

LOU-MEDA, R.; OAKES, R.; GILSTRAP, J.; WILLIAMS, C.; SIEGLER, R. Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.22, p.117-120, 2007.

MAHMUD, N.; STINSON, J.; O'CONNELL, M. A. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. **Gut**, v.35, p.1599-1604, 1994.

MARCIN, J.P.; POLLACK, M.M.; PATEL, K.M.; RUTTIMANN, U.E. Combining physician's subjective and physiology-based objective mortality risk predictions. **Critical Care Med**, v.28, p.2984-90, 2000.

MATHIESEN, E. R.; OXENBOLL, B.; JOHANSEN, K. et al. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. **Diabetologia**, v.26, p.406-410, 1984.

MOGENSEN, C. E.; CHRISTENSEN, C. K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med**, v.311, p.89-93, 1984.

MOLNAR, Z.; SZAKMANY, T.; KOSZEGI, T.; TEKERES, M. Microalbuminuria and serum procalcitonin levels following esophagectomy. **Eur J Anaesthesiol**, v.17, p.464-465, 2000.

NATHAN, D. M. et al. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. **Diabetes Care**, v.10, p.414-418, 1987.

PEDERSEN, L. M.; MILMAN, N. Microalbuminuria in patients with lung cancer. **Eur J Cancer**, v.34, p.76-80, 1998.

PEDRINELLI, R.; DELL'OMO, G.; PENNO, G. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. **Vasc Med**, v.6, p.257-264, 2001.

PICCIRILLO, L. J.; CUNHA, E. F.; GONÇALVES, M. F. R.; CLEMENTE, E. L. S.; NEVES, R.; GOMES, M. B. Microalbuminuria in type 1 diabetes: prevalence and associated factors. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.46, n.6, 2002.

POLLACK, M. M.; PATEL, K. M.; RUTTIMANN, U. E. PRISM III: Na updated Pediatric risk of Mortality score. **Critical Care Medicine**, v.24, n.5, p.743-752, 1996.

RINALDI, S.; ADEMBRI, C.; GRECHI, S.; DE GAUDIO, A. low-dose hydrocortisone during severe sepsis: Effects on microalbuminuria. **Critical Care Medicine**, v.34, n.9, p.2334-2339, 2006.

SARTI, A.; DE GAUDIO, A. R.; CALAMANDREI, M. et al. Microalbuminuria levels are correlated with PRISM scores in pediatric critical patients. **Intensive Care Med**, v.22, p.197, 1996.

SCHULTZ, C. J.; KONOPELSKA-BAHU, T.; DALTON, R. N.; CARROLL, T. A.; STRATION, I.; GALE, E. et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes from diagnosis in a longitudinal study. **Diabetes Care**, v.22, p.495-502, 1999.

SENEFF, M.; KNAUS, W. A. Predicting patients outcome from intensive care: a guide to APACHE, MPM, SAPS, PRISM, and other prognostic scoring systems. **J Intensive Care Med**, v.5, p.33-52, 1990.

SHANN, F.; PEARSON, G. PIM 2: A revised version of the Pediatric Index of Mortality. **Intensive Care Med**, v.29, p.278-85, 2003.

SHEARMAN, C. P.; GOSLING, P.; SIMMS, M. H. Glomerular permeability to large molecules: A marker of vascular permeability? **Br J Surg**, v.75, p.1273, 1988.

SPAPPEN, H. D.; DILTOER, M. W.; NGUYEN, D. N.; HENDRICHX, I.; HUYGHENS, L. P. Effects of N-acetylcysteine on Microalbuminuria and Organ Failure in Acute Severe Sepsis. **Chest**, v.127, p.1413-1419, 2005.

WATTS, G. F.; MORRIS, R. W.; KHAN, K. Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: Reference values and some factors affecting their interpretation. **Clin Chim Acta**, v.172, p.191-198, 1988.

WEIR, M. R. Reduction in microalbuminuria. A Biomeasure of Therapeutic Success? **Hypertension**, v.45, p.181-182, 2005.

WELLS, M.; RIERA-FANEGO, J. F.; LUYT, D.K.; DANCE, M.; LIPMAN, J. Poor discriminatory performance of the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score in a South African Intensive Care Unit. **Crit Care Med**, v.24, p.1507-13, 1996.

WOOD, P. R.; GOSLING, P.; COOK, M. C. Microalbuminuria following anaphylaxis with general anaesthesia. **Br J Anaesth**, v.84, p.808-810, 2000.

YORGANCIOGLU, C.; TOKMAKOGLU, H.; SUZER, K. Does microalbuminuria in diabetic patients affect the postoperative course after coronary artery bypass surgery? **Eur J Cardiothorac Surg**, v.21, p.395-400, 2002.

YUYUN, M. F.; ADLER, A. I.; WAREHAM, N. J. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.14, p.271-276, 2005.

ZAPPITELLI, M.; JOSEPH, L.; GUPTA, I.; BELL, L.; PARADIS, G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. **Pediatr Nephrol**, v.22, p.272-281, 2007.

ZENERE, B. M.; ARCARO, G.; SAGGIANI, F. Non-invasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. **Diabetes Care**, v.18, p.975-982, 1995.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Curitiba, 11 de março de 2005.

Ao: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC / UFPR

Senhor (a) Coordenador (a),

Encaminho para apreciação e análise pelo C.E.P. – H.C. / UFPR, o projeto de pesquisa intitulado **“Uso de microalbuminúria como preditor de prognóstico em crianças gravemente doentes admitidas na UTI Pediátrica”** de minha autoria.

Informo que o referido projeto foi aprovado pelo Chefe do Departamento de Pediatria e registrado no BANPESQ sob o nº 2005016336.

Declaro outrossim que foram obedecidas as Normas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde / M.S.

Atenciosamente,

---

Nome do pesquisador: Rebeca Amélia Toassa Gomes

Nº Conselho Regional de Medicina: 18536

**ANEXO 2**  
**ESCORES PIM E PRISM**

## ESCORES PIM E PRISM

O cálculo dos escores PIM e PRISM foi feito através da fórmula do escore disponível em seus artigos originais (POLLACK, 1988; SHANN, 1997). Nenhum exame foi realizado para atender as necessidades da pesquisa, uma vez que esta considera exame não coletado como normal. O desfecho avaliado foi a evolução do paciente (alta ou óbito).

Os escores foram aplicados na admissão e 24 horas após admissão.

### **Escore PIM (Pediatric Index of Mortality)** (SHANN et al., 1997)

O Índice Pediátrico de Mortalidade (PIM) é um modelo para prever a mortalidade, calculado a partir de informações coletadas do paciente quando de sua admissão na UTI (até uma hora após internação) (MARTHA et al., 2005). Portanto, deve ser calculado a partir das informações coletadas no primeiro contato, seja ele na emergência ou propriamente na UTIP.

O PIM baseia-se em oito variáveis:

1. Se a admissão na UTIP foi ou não eletiva (não = 0, sim = 1);
2. Se há ou não condição subjacente (colocar o número correspondente):
  - Não = 0;
  - ICC antes da internação = 1;
  - Imunodeficiência combinada severa = 2;
  - Leucemia/linfoma após 1 remissão = 3;
  - Hemorragia cerebral = 4;
  - Miocardite ou cardiomiopatia = 5;
  - Síndrome de hipoplasia do VE = 6;
  - HIV = 7;
  - QI <35 = 8;
  - Doença neurológica = 9;

3. Resposta pupilar à luz (ambas > 3 mm e fixa = 1, outros = 0, desconhecido = 0);
4. BE arterial ou capilar em mmol/l (0 = desconhecido);
5.  $pO_2(a)$  mmHg (0 = desconhecido);
6.  $FO_2(I)$  (0 = desconhecida);
7. PAS mmHg (120,00 = desconhecida);
8. VM na primeira hora de UTI (0 = não, 1 = sim).

A reação pupilar é usada como um índice de função cerebral, e achados anormais em decorrência de drogas, toxinas ou trauma local não devem ser levados em conta.

Por meio desse modelo é medida a gravidade da doença, assumindo-se que crianças com maior risco de mortalidade são as mais doentes. Mas deve-se tomar cuidado, já que este fato não representa a verdade absoluta.

O escore PIM, neste estudo, foi utilizado na admissão do paciente na UTIP e após vinte e quatro horas da admissão.

### **ESCORE PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*)** (POLLACK et al., 1988)

O escore PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) é um modelo para prever a mortalidade calculado a partir de informações coletadas do paciente dentro das primeiras vinte e quatro horas de admisão na UTI. Ele é avaliado através de quatorze variáveis, sendo modificado caso tratar-se de um caso de pós-operatório (com exceção de cirurgia cardíaca), e pela idade em meses do paciente.

Seguem as quatorze variáveis avaliadas por este escore. Os valores em parênteses correspondem aos pontos dados para cada variável:

1. Pressão Arterial Sistólica (mmHg): Lactente (0-1ano): > 160 (6), 130-160 (2), 66-129 (0), 55-65 (2), 40-54 (6), < 40(7). Crianças: > 200 (6), 150-200 (2), 76-149 (0), 65-75 (2), 50-64 (6), <50 (7).

2. Pressão Arterial Diastólica (mmHg): Todas as idades: > 110 (6), outros valores = 0.
3. Frequência Cardíaca (batimentos/min): Lactentes: > 160 (4), 91-159(0), < 90 (4). Crianças: > 150 (4), 81-149 (0), < 80 (4), outros valores = 0.
4. Frequência Respiratória (respirações /min): Lactente: apnéia (5), 61-90 (1), > 90 (5), outros valores = 0. Crianças: apnéia (5), 51-70 (1), > 70 (5), outros valores = 0.
5. PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub> (mmHg): 200 - 300 (2), < 200 (3), outros valores = 0.
6. PaCO<sub>2</sub> (mmHg): 51-65 (1), > 65(5), outros valores = 0.
7. PT/PTT: > 1,5 controle do tempo (2), outros valores = 0.
8. Bilirrubina Total: se > que 1 mês: > 3,5mg/dl (6), > 60 micromol/l(6), outros valores = 0.
9. Cálcio: < 7,0mg/dl (6), 7-8mg/dl (2), 12-15mg/dl (2), > 15,0mg/dl (6) ou < 1,75 mmol/l (6), 1,75-2mmol/l (2), 3 -3,75mmol/l (2), > 3,75mmol /l (6), outros valores = 0.
10. Potássio (mEq/l): < 3 (5), 3-3,5 (1), 6,5-7,5 (1), > 7,5 (5), outros valores = 0.
11. Glicemia: < 40mg/dl (8), 40-60mg/dl (4), 250-400mg/dl (4), > 400mg/dl(8) ou < 2,22 mmol/l (8), 2,22-3,33 mmol/l (4), 12,5-22,2 mmol/l (4), > 22,2 mmol/l (8), outros valores = 0.
12. Bicarbonato (mEq/l): < 16 (3), > 32 (3), outros valores = 0.
13. Reação Pupilar: anisocóricas ou dilatadas (4), fixa e dilatada (10), outros valores = 0.
14. Glasgow: < 8 (6), outros valores = 0

Fórmula para o cálculo:

$$\text{Logaritmo} = (0,207 * \text{PRISM} - (0,005 * (\text{idade em meses})) - 0,433 * 1 (\text{se pós-operatório}) - 4,782$$

$$\text{Razão Preditor de Mortalidade} = \text{elogit} / (1 + \text{elogit})$$

A  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , não pode ser precisada em casos de pacientes com *shunts* intracardíacos ou insuficiência respiratória crônica.

A  $\text{PaCO}_2$ , pode ser medida pela gasometria arterial.

O escore do Coma de Glasgow só deve ser utilizado na suspeita de disfunção do sistema nervoso central e não pode ser avaliado se o paciente está em vigência de sedação, ou curarizado, ou sob efeito anestésico. Escore <8 corresponde a coma.

É um método com uma excelente performance discriminatória e preditiva. É aplicado como escore de prognóstico padrão para avaliação de severidade da doença em pacientes pediátricos (MARTHA et al., 2005).

**ANEXO 3**  
**PROTOCOLO DE ESTUDO**

## PROTOCOLO DE ESTUDO

DATA DE INTERNAMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NÚMERO REGISTRO GERAL: \_\_\_\_\_

NÚMERO PRONTUÁRIO UTI PEDIÁTRICA: \_\_\_\_\_

NÚMERO PROTOCOLO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ ALTURA: \_\_\_\_\_

DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

SE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, QUAL?: \_\_\_\_\_

SE TRAUMA, QUAL?: \_\_\_\_\_

( ) ALTA HOSPITALAR ( ) ALTA DA UNIDADE ( ) ÓBITO

## EXAMES DE ADMISSÃO NA UNIDADE

GASOMETRIA:

pH: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_

pCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_

pO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ Cl: \_\_\_\_\_

Bic: \_\_\_\_\_ Ca: \_\_\_\_\_

BE: \_\_\_\_\_ Glic: \_\_\_\_\_

Anion Gap: \_\_\_\_\_ Lac: \_\_\_\_\_

Bilirr: \_\_\_\_\_

**METABÓLICOS:**

Uréia: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

Fósforo: \_\_\_\_\_

Magnésio: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_

**URINA: (..... horas após o internamento)**

Albuminúria: \_\_\_\_\_

Creatinina urinária: \_\_\_\_\_

Relação A/C: \_\_\_\_\_

Método: \_\_\_\_\_

**DADOS CLÍNICOS:**

P.A. Sistólica: \_\_\_\_\_

P.A. Diastólica: \_\_\_\_\_

FC: \_\_\_\_\_

FR: \_\_\_\_\_

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

Pupilas: \_\_\_\_\_

Em Ventilação Mecânica: \_\_\_\_\_

**PIM: ..... PRISM:.....**

## EXAMES DE 24 HORAS APÓS ADMISSÃO NA UNIDADE

### GASOMETRIA:

pH: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_  
pCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_  
pO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ Cl: \_\_\_\_\_  
Bic: \_\_\_\_\_ Ca: \_\_\_\_\_  
BE: \_\_\_\_\_ Glic: \_\_\_\_\_  
Anion Gap: \_\_\_\_\_ Lac: \_\_\_\_\_  
Bilirr: \_\_\_\_\_

### METABÓLICOS:

Uréia: \_\_\_\_\_  
Creatinina: \_\_\_\_\_  
Fósforo: \_\_\_\_\_  
Magnésio: \_\_\_\_\_  
Albumina: \_\_\_\_\_

### URINA: (..... horas após o internamento)

Albuminúria: \_\_\_\_\_  
Creatinina urinária: \_\_\_\_\_  
Relação A/C: \_\_\_\_\_  
Método: \_\_\_\_\_

### DADOS CLÍNICOS:

P.A. Sistólica: \_\_\_\_\_  
P.A. Diastólica: \_\_\_\_\_  
FC: \_\_\_\_\_  
FR: \_\_\_\_\_  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_  
Pupilas: \_\_\_\_\_  
Em Ventilação Mecânica: \_\_\_\_\_

**P.I.M:** ..... **PRISM:**.....

**ANEXO 4**  
**INTERVALO DE REFERÊNCIAS PARA PARÂMETROS**  
**GASOMÉTRICOS E LABORATORIAIS**

## INTERVALO DE REFERÊNCIAS PARA PARÂMETROS GASOMÉTRICOS E LABORATORIAIS

### PARÂMETROS DE REFERÊNCIA DO APARELHO ABL700

PARÂMETRO	UNIDADE	HOMEM	HOMEM/MULHER	MULHER
pH(a)	-		7,35-07,45	
pCO <sub>2</sub> (a)	mmHg	35,00-48,00	1 mês - 11 meses: 34,10 ± 1,90 1ano - 9 anos: 35,30 ± 1,20 10 anos - 19 anos: 37,30 ± 1,40	32,00-45,00
pO <sub>2</sub> (a)	mmHg		1 mês - 11 meses: 85,00 ± 4,00 1ano - 9 anos: 90,00 ± 5,00 10 anos - 19 anos: 96,00 ± 2,00	
ctHb(a)	g/dl	13,50-17,50	1 mês: 10,00 - 14,00 2 meses: 9,00 - 11,50 3 - 5 meses: 10,40 - 12,20 7 - 11 meses: 11,80 1 ano: 11,20 2 - 10 anos: 12,80 11 - 15 anos: 13,40	12,00-16,00
sO <sub>2</sub> (a)	%		95,00-99,00	
cK <sup>+</sup> (aP)	mmol/l		3,50-5,50	
cNa <sup>+</sup> (aP)	mmol/l		136,00-146,00	
cCa <sup>++</sup> (aP)	mg/dl		4,61-5,17	
cCl <sup>-</sup> (aP)	mmol/l		98,00-106,00	
cGlu (jejum)	mg/dl		70,00-105,00	
cLac(Ap)	mg/dl		4,50-14,40	
p <sub>x</sub>	mmHg		32,00-43,00	
p50(a)	mmHg		24,00-28,00	
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (aP)	mmol/l		22,00-26,00	
Q <sub>x</sub>			≈ 1,00	
FShunt	%		< 15,00	
pO <sub>2</sub> (a)/FO <sub>2</sub> (l)	mmHg		> 350,00	
pO <sub>2</sub> (a/A)	%		> 75,00	
pO <sub>2</sub> (A-a)	mmHg		5,00 - 15,00	
RI	%		10 - 37	
pO <sub>2</sub> (A)	mmHg		[FO <sub>2</sub> (l) 21,00% - 100,00%] 99,00-660,00	
ctO <sub>2</sub>	ml/dl	18,80-22,40		15,90-19,90

FONTE: Koliski, Cat e Giraldi (2005)

### PARÂMETROS DE REFERÊNCIA DOS DEMAIS ELETRÓLITOS

PARÂMETRO	UNIDADE	HOMEM	HOMEM/MULHER	HOMEM
Mg	mg/dl		1,77-2,57	
P				
Ureia	mg/dl		2,70-4,50	
Creatinina	ver			
Albumina				

FONTE: SIH – HC – UFPR

**ANEXO 5**  
**MODELO GASOMETRIA**

## MODELO GASOMETRIA

<b>RADIOMETER SÉRIE ABL700</b>			
ABL735		15:35	2006-01-26
REL. DO PACIENTE	Seringa - S 195uL	Amostra #	14591
<hr/>			
<b>Identificação</b>			
ID Paciente	larissa		
Sobrenome			
Tipo da amostra	Arterial		
temp	37,0 °C		
F <sub>O<sub>2</sub></sub> (I)	100,0 %		
Nota do Paciente			
Departamento			
<hr/>			
<b>Valores de Gases Sanguíneos</b>			
pH(T)	7,466		
pCO <sub>2</sub> (T)	34,7	mmHg	
pO <sub>2</sub> (T)	95,3	mmHg	
pH(st) <sub>c</sub>	7,423		
<b>Estado Ácido-Base</b>			
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P) <sub>c</sub>	24,7	mmol/L	
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P,st) <sub>c</sub>	25,9	mmol/L	
cBase(Ecf) <sub>c</sub>	1,3	mmol/L	
cBase(E) <sub>c</sub>	1,6	mmol/L	
Anion Gap <sub>c</sub>	7,7	mmol/L	
AnionGap,K <sup>+</sup> <sub>c</sub>	12,1	mmol/L	
<b>Valores de Oximetria</b>			
ctHb	10,7	g/dL	
Hct <sub>c</sub>	32,9	%	
sO <sub>2</sub>	97,9	%	
F <sub>O<sub>2</sub></sub> Hb	95,0	%	
F <sub>H</sub> Hb	2,0	%	
F <sub>CO</sub> Hb	2,1	%	
F <sub>Met</sub> Hb	0,9	%	
F <sub>Hc</sub> F	43	%	
<b>Estado de oxigenação</b>			
pO <sub>2</sub> (A, T) <sub>e</sub>	600,2	mmHg	
pO <sub>2</sub> (A-a, T) <sub>e</sub>	504,9	mmHg	
pO <sub>2</sub> (a/A, T) <sub>e</sub>	15,9	%	
F <sub>Shunt</sub> ( T) <sub>e</sub>	25,6	%	
RI( T) <sub>e</sub>	.....	%	
pO <sub>2</sub> (a, T)/F <sub>O<sub>2</sub></sub> (I) <sub>c</sub>	95,3	mmHg	
ctO <sub>2c</sub>	14,4	mL/dL	
SO <sub>2c</sub>	14,4	mL/dL	
ctCO <sub>2</sub> (B) <sub>c</sub>	50,3	mL/dL	
ctCO <sub>2</sub> (P) <sub>c</sub>	57,7	mL/dL	
p50( T) <sub>c</sub>	21,37	mmHg	
pO <sub>2</sub> (x) <sub>c</sub>	26,6	mmHg	
ctO <sub>2</sub> (x) <sub>c</sub>	2,5	mL/dL	
Qx <sub>c</sub>	2,0		
<b>Valores de Eletrólitos</b>			
cNa <sup>+</sup>	134*	mmol/L	
cK <sup>+</sup>	4,4	mmol/L	
cCl <sup>-</sup>	101	mmol/L	
cCa <sup>2+</sup>	4,51	mg/dL	
mOsm <sub>c</sub>	273,9	mmol/kg	
<b>Valores de Metabólitos</b>			
cGlu	120	mg/dL	
cLac	1,4	mmol/L	
ctBil	0,8	mg/dL	

**ANEXO 6**  
**INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DCA 2000® E CLINITEK 50®**

## INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DCA 2000®

1. Ligue o aparelho no botão de trás e espere aquecer o aparelho
2. Aparecerá na tela: WAIT WARM UP
3. Em seguida aguardar aparecer na tela: READY: SCAN BAR CODE  
(quando aparecer isto já está aquecido o aparelho)
4. Encher de urina até a marca cinza do capilar (HOLDERS)
5. Inserir o capilar no cartucho (*kit* azul)
6. Passar todo o *kit* no aparelho, para a leitura no código de barras (para baixo e para cima)
7. Abrir a portinha
8. Inserir o *kit* até escutar o click
9. Introduzir o plug (pecinha preta) até o fim
10. Apertar o ENTER, ainda deixando a porta aberta
11. Puxar a lingüeta
12. Fechar a porta
13. O exame só será iniciado quando aparecer no visor a mensagem “7 minutos”
14. Verificar os 3 valores após 7 minutos (albumina urinária, creatinina urinária e razão A/C)
15. Abrir a porta, retirar o *kit* pressionando o local cinza
16. Fechar a porta e desligar o aparelho no botão de trás

## **INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO CLINITEK 50®**

1. Ligue no botão da frente
2. Aguarde até que apareça na tela dois visores:
  - da esquerda = CASSETE
  - da direita = STRIP TEST
3. Aperte sob o STRIP TEST
4. Aparecerá na tela a palavra START
5. Aperte o START
6. Coloque a fita conforme o indicado e aguarde
7. O aparelho fará a leitura e fornecerá um papel com o resultado
8. Após isso aperte DONE
9. Desligue o aparelho pressionando o mesmo botão de ligar

P.S. Deve ser imergido na urina os dois primeiros quadradinhos da fita. Seque a fita por baixo e realize o exame imediatamente após a imersão da fita na urina.

**ANEXO 7**

**ARTIGO EM FASE DE SUBMISSÃO EM REVISTA NACIONAL**

# MICROALBUMINÚRIA COMO PREDITOR DE PROGNÓSTICO COMPARADO COM OS ESCORES PIM E PRISM EM CRIANÇAS ADMITIDAS NA UTI PEDIÁTRICA

Rebeca Toassa Gomes, Izrail Cat, Dinarte José Giraldi, Mônica Nunes Lima Cat,  
Lygia Maria Coimbra de Manoel, Débora Toassa Gomes

horas pode determinar com maior exatidão os pacientes que evoluíram para óbito.

## Resumo

O aumento da permeabilidade capilar faz parte precoce das alterações que ocorrem na resposta inflamatória sistêmica a um insulto. A microalbuminúria tem sido estudada como um possível marcador na avaliação da permeabilidade capilar sistêmica. **Objetivo:** Correlacionar a microalbuminúria com os escores PIM e PRISM na admissão e vinte e quatro horas após, para avaliar a microalbuminúria como um possível marcador de gravidade em pacientes pediátricos gravemente doentes. **Metodologia:** Estudo prospectivo, longitudinal, tipo observacional de 74 pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR) entre 22 de junho a 12 de dezembro de 2005. De acordo com o que motivou a internação, os pacientes foram subdivididos em pacientes clínicos (grupo I) e cirúrgicos (grupo II). Numa segunda análise, foram divididos quanto sua evolução clínica, em pacientes que foram de alta (grupo A) e os que foram a óbito (grupo B). Foram colhidos de todos os pacientes a microalbuminúria (por meio do método DCA 2000 ou Clinitek 50), gasometria arterial, metabólitos, dados do exame físico e também aplicados os escores de mortalidade PIM e PRISM, tanto na admissão (zero hora) como em 24 horas após. **Resultados:** Houve óbitos apenas nos pacientes do grupo I, que realizaram o método da coleta de microalbuminúria pelo DCA 2000, limitando a análise. A microalbuminúria mostrou ter uma boa sensibilidade e especificidade (curva ROC) em prever o óbito, principalmente na dosagem de 24 horas após a admissão. Os escores PIM e PRISM também demonstraram ser bons marcadores, sendo o PIM o que melhor prediz o óbito na admissão do paciente na UTI. **Conclusões:** A microalbuminúria evolutiva, detectada precocemente, pode estar correlacionada com as alterações de permeabilidade capilar presentes na resposta inflamatória sistêmica. A microalbuminúria de 24

## Abstract

Increased capillary permeability is part of the early changes in the systemic inflammatory response to injury. Micro-albuminuria was studied as a possible marker to assess the systemic capillary permeability. **Objective:** to correlate it with the PIM and PRISM scores at hospital admission and after twenty four hours in order to assess Micro-albuminuria as a possible severity marker in severely ill pediatric patients. **Methodology:** observation, prospective and longitudinal type applied to 74 patients admitted to the Hospital de Clínicas (*Clinical Hospital*) pediatric ITC (intense therapy center) from June 22 to December 12, 2005. The patients were divided into clinical (group I) and surgical (group II), according to the reason why they were admitted. Through a second analysis they were divided taken into consideration their clinical evolution: high clinical evolution patients (group A) and patients that died (group B). All patients were submitted to collection of Micro-albuminuria (through the DCA 2000 method or Clinitek 50), arterial gasometry, metabolites and physical test data. In addition, the PIM and PRISM mortality scores were applied both at the time of hospital admission (zero hour) and after 24 hours. **Results:** death occurred just in the group I patients, with micro-albuminuria collected through the DCA 2000 method, thus limiting the study analysis. Micro-albuminuria showed a good sensibility and specificity (ROC curve) to predict death, mainly in the dosage after 24 hours. The PIM and PRISM scores showed good markers, PIM being that which better predicts death by the time patient enters hospital ITC (intense therapy center). **Conclusions:** When evolutionary Micro-albuminuria is early detected, it may be related to the capillary permeability interactions of the systemic inflammatory response. The 24-hour Micro-albuminuria may determine the patients who evolve to death more precisely.

## Introdução

Estudos recentes têm evidenciado que a microalbuminúria, isto é, a relação entre concentração de albumina urinária (5 a 300mg/l) e creatinina urinária (15-500mg/dl) (EVANS e GREAVES, 1999), pode servir como marcador na avaliação da permeabilidade capilar sistêmica (DE GAUDIO et al., 1999). Por esse motivo, ela pode refletir não apenas as alterações renais, mas também as situações em que há comprometimento capilar sistêmico (SZAKMANY e MOLNAR, 2004). Além disso, alguns estudos têm demonstrado que a microalbuminúria pode ser um marcador não específico de condições inflamatórias agudas, tanto sistêmicas como locais, e parece ser útil como preditor de seguimento em situações clínicas graves (GOSLING et al., 2006).

O aparecimento de microalbuminúria tem sido utilizado como preditor de prognóstico em pacientes gravemente enfermos em UTIs, com sensibilidade e especificidade comparável aos escores clássicos de mortalidade comumente aplicados, como APACHE, SOFA, PRISM (THOREVSKA et al., 2003; MACKINNON et al., 2000). Algumas condições típicas desses pacientes graves, como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), o choque séptico e a disfunção de múltiplos órgãos, exibem uma fisiopatologia comum, com a liberação de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral e radicais livres de oxigênio, os quais alteram dramaticamente a função do endotélio, culminando com aumento da permeabilidade capilar e edema tissular.

A microalbuminúria pode servir para, de forma indireta, detectar precocemente o aumento da permeabilidade capilar, e com isso identificar o paciente no início da sepse, assim como os que possuem alto risco de desenvolver disfunção de múltiplos órgãos. Desse modo, é possível não só predizer a gravidade da doença como também a probabilidade de óbito, justificando a instituição de uma terapêutica mais agressiva e mais precoce (DE GAUDIO et al., 2000). Além disso, a microalbuminúria reflete mudanças rápidas da permeabilidade capilar podendo também ser utilizada como preditor de seguimento poucas horas após um insulto, em várias condições agudas, incluindo: trauma, cirurgia, isquemia, reperfusão, pancreatite aguda e meningite (GOSLING et al., 2006).

Estudos de avaliação de microalbuminúria como preditor de gravidade e mortalidade em pacientes pediátricos não são

freqüentes, havendo maior necessidade de estudos clínicos nessa faixa etária. O presente estudo tem por objetivo observar se a microalbuminúria pode ser um marcador de gravidade e mortalidade em crianças graves internadas numa UTI, através da comparação da microalbuminúria com os escores de mortalidade PIM e PRISM a da avaliação dos métodos DCA 2000 e Clinitek 50 para aferição da microalbuminúria, na admissão em UTI e 24 horas após.

## Métodos

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) e Médio Risco do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) no período compreendido entre 22 de junho a 12 de dezembro de 2005. A faixa etária de atendimento variou de 1 a 156 meses de vida.

Neste período, foram internados na UTIP 161 pacientes e foram incluídas aleatoriamente na análise apenas 74 crianças, as quais preencheram os critérios estabelecidos; dentre elas, crianças admitidas com doenças clínicas, cirúrgicas, pós-operatórios emergenciais e eletivos e crianças com doenças crônicas com complicações. Nenhuma criança durante o estudo recebeu albumina exógena. Foram excluídos do estudo os pacientes com nefropatia prévia, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico e infecção urinária.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR.

### *Desenho do Estudo*

Foi realizado um estudo do tipo prospectivo, longitudinal, observacional e randomizado. Os critérios de internação, procedimentos diagnósticos e tratamentos instituídos foram os habitualmente utilizados na UTIP. A inclusão foi de um grupo aleatório, dentre eles, crianças admitidas com doenças clínicas (grupo I) ou cirúrgicas (pós-operatórios emergenciais e eletivos) (grupo II).

Todos os pacientes possuíam uma ficha individual (protocolo) na qual eram anotados os dados demográficos (nome, sexo, idade, peso) e dados referentes ao internamento (data do internamento, número do registro geral, número do prontuário da UTIP), além da data do início dos sintomas, diagnóstico, se houve procedimento cirúrgico, dias de internamento na UTIP, dias de



d) bronquiolite  
e) laringite

de 1 a 156 meses, e mediana de peso de 20,00 kg, variando de 2,20 a 57,00 kg. Dos dezessete pacientes cirúrgicos, apenas quatro cirurgias foram emergenciais, as demais foram eletivas, tornando este grupo heterogêneo, dificultando a análise.

Na segunda etapa do estudo, os pacientes foram divididos conforme a evolução clínica, em alta (Grupo A) e óbito (Grupo B). No grupo cirúrgico, não houve óbitos e no grupo clínico houve 8 óbitos (14,0%), sendo esta diferença não significativa ( $p=0,19$ ).

Os exames de microalbuminúria foram realizados por dois métodos, o DCA 2000® (em trinta pacientes) e o Clinitek 500® (em quarenta e quatro pacientes).

Ocorreram óbitos apenas nos pacientes que realizaram o método DCA 2000®.

*Características específicas da amostra estudada*

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O TIPO DE CIRURGIA

SUBGRUPOS (Pós-Operatório)	n	%
a) Cardíaco	1	5,88
b) Neurocirurgia	2	11,76
c) Cirurgia Aparelho Gastrointestinal	4	23,52
d) Cirurgia Aparelho Genito Urinário	4	23,52
e) Cirurgia Ortopédica	1	5,88
f) Outros	1	5,88
g) Emergenciais	4	23,52
TOTAL	17	100,00

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o tipo de cirurgia, como mostra a tabela 3.

#### A) Grupo I – Pacientes Admitidos na UTI por Indicação Clínica (n=57)

Constituíram o grupo I 57 pacientes, sendo 31 (54,38%) do sexo masculino e 26 (45,61%) do sexo feminino, com mediana de idade de 20 meses, variando de 1 a 144 meses, e mediana de peso de 12,00 kg, variando de 2,20 a 47,00 kg.

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o diagnóstico, como demonstra a tabela 2.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

SUBGRUPOS	n	(%)
a) Sepsis e/ou Choque Séptico	24	42,10
b) Doenças do Aparelho Respiratório	16	28,07
c) Doenças do SNC	15	26,31
d) Intoxicações Exógenas	02	3,50
TOTAL	57	100,00

Trinta e quatro pacientes (59,64%) apresentaram hipoperfusão e 23 (40,35%), hipóxia.

#### B) Grupo II – Pacientes Admitidos na UTI por Indicação Cirúrgica (n=17)

Constituíram o grupo II dezessete pacientes, sendo 10 (58,82%) do sexo masculino e 07 (41,17%) do sexo feminino, com mediana de idade de 48 meses, variando

Dos dezessete pacientes cirúrgicos, treze (76,47%) apresentaram hipoperfusão e quatro (23,53%) apresentaram hipóxia.

#### *Determinação de pontos de corte para microalbuminúria (dca), pim, prism*

Com o objetivo de determinar pontos de corte para as variáveis microalbuminúria (DCA), PIM, PRISM e PAO2/FIO2 que possam ser utilizados na predição do desfecho de óbito do paciente, foram ajustadas Curvas ROC para essas variáveis, considerando-se as avaliações de 0 hora e 24 horas. A qualidade do ajuste é expressa pela área abaixo da curva e o intervalo de 95% de confiança correspondente. Com base no ponto de corte indicado pelo ajuste, foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade e, também, os intervalos de 95% de confiança para estes índices de qualidade. Os resultados são apresentados nas tabelas 8 e 9 e nos gráficos a seguir indicados.

TABELA 8 - ANÁLISE DE 0 HORA

VARIÁVEL	ÁREA ABAIXO DA CURVA ROC (IC 95%)	PONTO DE CORTE INDICADO PELA CURVA	SENSIBILIDADE (IC 95%)	ESPECIFICIDADE (IC 95%)
Microalb (DCA)	0,75 (0,56-0,89)	189	75,0 (35,0-96,1)	68,2 (45,1-86,1)
PIM	0,88	12,8	75,0	89,4

	(0,78-0,94)		(35,0-96,1)	(79,4-95,6)
PRISM	0,79	6,0	100	59,1
	(0,68-0,87)		(62,9-100)	(46,3-71,0)
PAO2/FIO2	0,72	134	62,5	86,4
O2	(0,60-0,82)		(24,7-91,0)	(75,7-93,6)

Se a variável microalbuminúria for utilizada para o prognóstico de óbito, o resultado obtido para o ponto de corte igual a 189 indica que, na 0 hora, valores de microalbuminúria maiores de 189 estão associados a óbito e valores menores ou iguais a 189 estão associados a não óbito. A sensibilidade para este critério prognóstico de óbito é de 75% e a especificidade é de 68,2%. Observa-se que esta variável, quando comparada com o PIM, apresenta o mesmo nível de sensibilidade, porém com menor especificidade. O ponto de corte encontrado para a variável PRISM proporciona alta sensibilidade (100%), porém baixa especificidade (59,1%). Para a variável PAO2/FIO2, foi encontrado um ponto de corte que está associado a um valor de especificidade que é maior do que seu valor de sensibilidade, ao contrário da microalbuminúria.

Na avaliação de 0 hora, não se pode afirmar que alguma dessas variáveis apresenta ajuste da curva ROC melhor ou pior do que as demais variáveis.

TABELA 9 - ANÁLISE DE 24 HORAS

VARIÁVEL	ÁREA ABAIXO DA CURVA ROC (IC 95%)	PONTO DE CORTE INDICADO PELA CURVA	SENSIBILIDADE (IC 95%)	ESPECIFICIDADE (IC 95%)
Microalb (DCA)	0,935(0,78-1-0,990)	218	75(35,0-96,1)	100(84,4-100)
PIM	0,932(0,848-0,977)	9,3	100,0(62,9-100,0)	89,4(79,4-95,6)
PRISM	0,690(0,572-0,793)	25,7	37,5(9,0-75,3)	98,5(91,8-99,7)
PAO2/FIO2	0,812(0,705-0,894)	200	87,5(47,4-97,9)	69,7(57,1-80,4)

A sensibilidade e a especificidade correspondentes aos pontos de corte definidos pelo ajuste das curvas foram altas para todas as variáveis, com exceção de PRISM, que apresentou um valor baixo de sensibilidade. A variável PIM mostrou-se com o melhor nível de qualidade como prognóstico de óbito, com um valor de sensibilidade igual a 100% e especificidade de 89,4%.

Na avaliação de 24 horas, os ajustes das curvas ROC foram significativos

para as quatro variáveis (áreas maiores do que 0,5). Ao comparar as variáveis duas a duas quanto à área abaixo da curva, houve diferença significativa entre microalbuminúria e PRISM, indicando que microalbuminúria proporciona um ajuste melhor do que PRISM ( $p=0,029$ ).

## Discussão

Tem sido demonstrado que o rápido aumento da permeabilidade renal para as proteínas plasmáticas depois de um trauma (GOSLING, SANGHERA e DICKSON, 1994), cirurgia (GOSLING et al., 1988a; FLECK et al., 1985) ou isquemia (HORTON et al., 1994; BERTON et al., 1998) é proporcional à severidade do insulto, sugerindo que a permeabilidade renal e a vascular sistêmica ocorram simultaneamente, e possam ter uma fisiopatologia comum durante estádios precoces da doença aguda (ABID et al., 2001). Por esse motivo, a velocidade da resposta microvascular a insultos agudos faz da microalbuminúria um possível marcador precoce da severidade da inflamação aguda (GOSLING et al., 2003). A microalbuminúria tem sido detectada em diversas condições clínicas que são caracterizadas pelo aumento da permeabilidade glomerular, tanto em situações crônicas, como a diabetes e hipertensão (LANE, 2004; COURSIGN, CONNERY e KETZLER, 2004), quanto em agudas, como a sepse (DE GAUDIO et al., 2000; THOREVSKA et al., 2003). Tem sido observado que o pico da microalbuminúria pode ser detectado em até quarenta e oito horas antes do aparecimento de outros marcadores inflamatórios, como a Proteína C Reativa (EVANS e GREAVES, 1999); fato este que possivelmente deflagra a cascata inflamatória precocemente.

Alguns autores têm evidenciado um aumento da microalbuminúria após grandes cirurgias em pacientes adultos, o qual parece ser proporcional à magnitude do insulto cirúrgico (DE GAUDIO et al., 1995; GOSLING et al., 1988b, FLECK et al., 1985). Microalbuminúria também tem sido observada em pacientes pediátricos submetidos a cirurgias, não havendo correlação com estresse fisiológico pré-operatório e indução anestésica, apenas com o ato cirúrgico. (SARTI et al., 2001).

Nos pacientes do grupo II, cuja microalbuminúria foi realizada pelo método DCA 2000®, houve aumento da

microalbuminúria logo após o ato operatório, variando os valores conforme a magnitude da cirurgia. A média dos valores encontrados neste grupo no pós-operatório imediato foi de 25 mg/g (8-292mg/g) diminuindo para 12mg/g (8-73mg/g) em 24 horas. Já nos pacientes deste grupo, cuja microalbuminúria foi determinada pelo Clinitek 50®, 80% apresentaram valores acima de 30mg/g na admissão, permanecendo aumentados em todos os casos em 24 horas. Isto pode ser explicado pelo fato de o Clinitek ter menor especificidade e sensibilidade que o DCA 2000® (OSTA e DIEGUEZ, 2003).

Esses resultados da determinação realizada pelo DCA 2000® são condizentes com estudos realizados com pacientes cirúrgicos e traumatizados, que demonstram um rápido aumento da microalbuminúria em até uma hora após o insulto cirúrgico, normalizando entre 6-12 horas naqueles pacientes que evoluem sem complicações. Por outro lado, pacientes nos quais os valores de microalbuminúria permanecem elevados podem evoluir com complicações, entre elas: SARA e disfunção de múltiplos órgãos (SARTI et al., 2001; GOSLING et al., 2003).

No presente estudo, dos quatro pacientes submetidos a cirurgias de emergência, em dois deles (volvulo e apendicectomia com peritonite) foi constatado que os valores de microalbuminúria, detectados pelo Clinitek, estavam aumentados na admissão e permaneceram elevados nas 24 horas. Estes pacientes apresentaram complicações pulmonares (brônco-pneumonia e derrame pleural). Nos outros dois pacientes que não apresentaram complicações na evolução, os níveis de microalbuminúria, detectados pelo DCA 2000®, estavam aumentados na admissão e diminuíram em 24 horas.

Neste estudo, os óbitos ocorreram apenas no grupo de crianças com doenças clínicas que realizaram o método DCA 2000®. A microalbuminúria neste grupo pôde indicar de forma precoce os pacientes que evoluíram para óbito. De todas as variáveis estudadas, apenas três demonstraram ser úteis para prever a mortalidade. A microalbuminúria na admissão apresentou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 68,2% em prever o óbito e nas 24 horas sensibilidade de 75% e especificidade de 100%. O ponto de corte da microalbuminúria na admissão que pôde alertar para gravidade foi de 189mg/g e o de 24 horas, 218mg/g (vide tabela 8 e 9). Do mesmo modo, o escore PIM demonstrou importante sensibilidade e especificidade na admissão (75% e 89,4%, respectivamente) e em 24 horas de evolução (100% e 89,4%). Em

relação ao escore PRISM, na admissão ele mostrou ser mais sensível (100%) e em 24 horas mais específico (98,5%).

Pode-se observar, por meio da curva ROC, que, dentre as variáveis avaliadas, o melhor preditor de óbito na admissão foi o PIM (área sob curva ROC = 0,88) e em 24 horas, a microalbuminúria (área sob a curva ROC = 0,935).

Thorevska et al., 2003, em um grupo de pacientes adultos com doenças clínicas graves, compararam a microalbuminúria da admissão e de 48 horas, com os escores de mortalidade, APACHE e SOFA. Foi constatado que os pacientes que evoluíram para óbito apresentavam escores de mortalidade e microalbuminúria elevados. A microalbuminúria > 100mg/g foi um preditor independente de mortalidade, seguido de idade, APACHE e SOFA. Outros estudos clínicos não têm encontrado correlação entre o aumento de microalbuminúria e insulto agudo, com severidade da doença em pacientes clínicos cronicamente doentes (MOLNAR, SZAKMANY e HEIGL 2003). Este achado sugere que tentativas para utilizar a microalbuminúria na admissão em UTI como um preditor prognóstico podem ter insucesso se o grupo de pacientes não for selecionado previamente (GOSLING et al., 2003b).

Roine, em 1993, em estudo com 68 crianças com meningite, demonstrou que a microalbuminúria distingue as bacterianas das assépticas com uma especificidade de 94%. No presente estudo houve dez pacientes com diagnóstico de meningococemia, um com meningite bacteriana e um com meningite asséptica. Naquele com meningite bacteriana, a microalbuminúria da admissão (método Clinitek®) mostrou valor muito anormal (> 300mg/g) e em 24 horas valores anormais (30-300mg/g). Já na meningite asséptica, tanto os valores de admissão como os de 24 horas foram normais (< 30mg/g). Os resultados do atual estudo tiveram achados semelhantes aos daquele autor.

Ainda não está esclarecido se o aumento da permeabilidade glomerular sempre reflete um aumento da permeabilidade vascular sistêmica e se a microalbuminúria poderia exteriorizar esta alteração. Este estudo apresenta certas limitações devido ao pequeno número de pacientes. No entanto, a análise da microalbuminúria durante as primeiras 24 horas pode representar um marcador útil para o prognóstico em crianças criticamente doentes. A técnica para detecção da microalbuminúria é simples, rápida, não-invasiva e utiliza equipamentos acessíveis. Estudos adicionais para detecção de microalbuminúria devem ser

realizados com um maior número de pacientes e em diversas condições clínicas (edema sistêmico e choque séptico), a fim de elucidar a fisiopatologia subjacente e para que esta técnica possa ser incorporada à prática clínica. A possibilidade de a microalbuminúria ser utilizada como preditor precoce da evolução dos pacientes poderá inclusive influenciar as decisões terapêuticas a serem tomadas nas UTI.

## CONCLUSÕES

1. A microalbuminúria evidenciou ser um bom preditor de prognóstico em crianças com doenças graves admitidas numa UTIP, indicando de forma precoce aqueles pacientes que foram à óbito.
2. O melhor preditor de óbito na admissão dentre as variáveis estudadas foi o escore PIM.
3. Dentre as três variáveis analisadas (microalbuminúria, PIM e PRISM), a microalbuminúria de 24 horas teve sensibilidade de 75% e especificidade de 100% em prever o óbito, mostrando ser a mais eficaz das variáveis neste momento da análise.
4. O método DCA 2000® demonstrou ser eficaz para detecção de microalbuminúria. No grupo avaliado pelo método Clinitek 50®, não houve óbitos, ficando a análise prejudicada.

## REFERÊNCIAS

1. ABID, O.; SUN, Q.; SUGIMOT, K.; MERCAN, D.; VINCENT, J. L. Predictive Value of Microalbuminuria in medical ICU patients. **Chest**, v.120, p.1984-1988, 2001.
2. BAYLIS, C.; BLANTZ, R. C. Glomerular hemodynamics. **News in Physiol Sci**, v.1, p.86, 1986.
3. BAYLIS, C.; MITRUKA, B.; DENG, A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. **J Clin Invest**, v.90, p.278-281, 1992.
4. BENEDICT, S. R.; BEHRE, J. A. Some application of a new color reaction for creatinine. **J Biol Chem**, v.114, p.515-532, 1986.
5. BERTON, G.; CORDIANO, R.; MBASO, S. et al. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. **J Hypertens**, v.16, p.525-530, 1998.
6. CHUGH, A.; BAKRIS, G. L. Microalbuminuria: What is it? why is it important? What should be done about it? An update. **J Clin Hypertens**, v.9, n.3, p.196-200, 2007.
7. COGO, A.; CIACCIA, A.; LEGORINI, C.; GRIMALDI, A.; MILANI, G. F. Proteinuria in COPD patients with and without respiratory failure. **Chest**, v.123, p.652-653, 2003.
8. COMPER, W. D.; OSICKA, T. M. Detection of urinary albumin. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v.12, n.2, p.170-176, 2005.
9. COURSIN, D. B.; CONNERY, L. E.; KETZLER, J. T. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. **Crit Care Med**, v.32, p.S116-S125, 2004.
10. CRONE, C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the "indicator diffusion" method. **Acta Physiol Scand**, v.58, p.292-305, 1963.
11. DAMAS, P.; CANIVET, J. L.; DE GROOTE, D. et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. **Crit Care Med**, v.25, p.405-412, 1997.
12. DAMSGAARD, E. M.; FROLAND, A.; JORGENSEN, O. D.; MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality. **Br Med J**, v.300, p.297-300, 1990.
13. DE ANDRADE, Z. M.; CARVALHES, J. T.; TADDEI, J. A.; CHRISTOFALO, D. M.; AJZEN, S. A. Função endotelial de adolescentes normotensos sem fatores de risco para hipertensão arterial. **J Pediatr (Rio J)**, v.81, p.395-9, 2005.
14. DE GAUDIO, A. R.; ADEMBRI, C.; GRECHI, S.; NOVELLI, G. P. Microalbuminuria as an index of impairment of glomerular permeability in postoperative septic patients. **Intensive Care Med**, v.26, p.1364-1368, 2000.

15. DE GAUDIO, A. R.; PIAZZA, E.; BARNESCHI, M. G. et al. Perioperative assesment of glomerular permeability. **Anaesthesia**, v.50, p.810-812, 1995.
16. DE GAUDIO, A. R.; SPINA, R.; DI FILIPPO, A.; FERI, M. Glomerular permeability and trauma: A correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score. **Critical Care Med**, v.27, n.10, p.2105-2108, 1999.
17. DONNELLY, T. J.; MEADE, P.; JAGELS, M. et al. Cytokine, complement and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. **Critical Care Med**, v.22, p.768-776, 1994.
18. DOS SANTOS, N. S.; DRAIBE, S. A.; KAMIMURA, M. A.; CUPPARI, L. Serum albumin as nutritional marker of hemodialysis patients. **Rev Nutr**, Campinas, v.17, n.3, p.339-349, 2004.
19. DOWEIKO, J. P.; NOMPLEGGI, D. J. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. **JPEN**, v.15, n.2, p.207-211, 1991.
20. DUBAYBO, B. A. Microalbuminuria simple, inexpensive and dynamic marker of critical illness. **Chest**, v.120, p.1769-1770, 2001.
21. EVANS, G.; GREAVES, I. Microalbuminuria as predictor of outcome. **BMJ**, v.318, p.207-208, 1999.
22. FELDT-RASMUSSEN, B. et al. Microalbuminuria: An Important Diagnostic Tool. **J. Diabet**, v.8, p.137-145, 1994.
23. FLECK, A.; RAINES, G.; HAWKER, F. et al. Increased vascular permeability: a major cause of albuminuria in disease and injury. **Lancet**, p.781-783, 1985.
24. FURCHGOTT, R.; ZAWADZKI, J. V. B. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, n.5789, p.373-6, 1980.
25. GERSTEIN, H. C.; MANN, J. F. Albuminuria and the risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. **JAMA**, v.286, p.421-426, 2001.
26. GOLIGORSKY, M. S.; CHEN, J. Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy. **Hypertension**, p.744-750, 2001.
27. GOPAL, S.; CARR, B.; NELSON, P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. **Crit Care Medicine**, v.34, n.6, p.1805-1810, 2006.
28. GOSLING, P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. **British Journal of Hospital Medicine**, v.54, n.6, p.285-290, 1995.
29. GOSLING, P.; BRUDNEY, S.; MCGRATH, L.; RISEBORO, S.; MANJI, M. Mortality prediction at admission to intensive care: A comparison of microalbuminuria with acute physiology scores after 24 hours. **Critical Care Med**, v.31, n.1, p.98-103, 2003.
30. GOSLING, P.; CZYZ, J.; NIGHTINGALE, P.; MANJI, M. Microalbuminuria in the intensive care units: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients. **Crit Care Med**, v.34, n.8, p.2158-2166, 2006.
31. GOSLING, P.; MANJI, M.; CZYZ, J. Microalbuminuria: timing is everything! **Intensive Care Med**, v.29, p.1394, 2003.
32. GOSLING, P.; SANGHERA, K.; DICKSON, G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. **The Journal of Trauma**, v.36, n.4, p.477-481, 1994.
33. GOSLING, P.; SHEARMAN, C. P.; GWYNN, B.; SIMMS, M. H. Microproteinuria: response to operation. **British Medical Journal**, v.296, p.338-9, 1988a.
34. GOSLING, P.; SUTCLIFE, A. J.; COOPER, M. A. C. S.; JONES, A. F. Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidation,rennin and myoglobin. **Annals of Clinical Biochemistry**, v.25, p.53-9, 1988b.
35. GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
36. HASSLACHER, C. Clinical significance of microalbuminuria and evaluation of the Micral – Test. **Clin Biochem**, v.26, p.283-7, 1993.

37. HORTON, R. C.; GOSLING, P.; REEVES, C. N. et al. Microalbumin excretion in patients with positive exercise electrocardiogram tests. **Eur Heart J**, v.15, p.1353-1355, 1994.
38. IBSEN, H.; OLSEN, M. H.; WACHTELL, K.; BORCH-JOHNSEN, K.; LINDHOLM, L. H.; MOGENSEN, C. E.; DAHLOF, B.; SNAPINN, S. M.; WAN, Y.; LYLE, P. A. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. **Diabetes Care**, v.29, n.3, p.595-600, 2006.
39. ISHII, H.; UCHIYAMA, H.; KAZAMA, M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. **Thromb Haesmost**, v.65, p.618-623, 1991.
40. KAYSEN, G. A. Why measure serum albumin levels? **J Renal Nutr**, v.12, n.3, p.148-50, 2002.
41. KLAHR, S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. **Nephrol Dial Transplant**, v.16 (suppl 1), p.60-62, 2001.
42. KNOX, F. G.; SPIEMAN, W. S. Renal circulation. In: SHEPHERD, J. T.; ABOUD, F. M. (Eds.). **Handbook of Physiology**. Sec. 2, Bethesda, Md., American Physiological Society, 1983. v.3. p.183.
43. KODAMA, K. et al. The range of albumin concentrations in the single-void first morning urine of 1090 healthy young children. **Diab Research Clin Prac**, v.9, p.55-58, 1990.
44. KOIKE, K.; AIBOSHI, J.; SHINOZAWA, Y.; SEKINE, K.; ENDO, T.; YAMAMOTO, Y. Correlation of glomerular permeability, endothelial injury, and postoperative multiple organ dysfunction. **Surg Today**, v.34, p.811-816, 2004.
45. KOLISKI, A.; CAT, I.; GIRALDI, D.; CAT, M. Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças gravemente doentes. **J Pediatr**, v.81, n.4, p.287-292, 2005.
46. KOULOURIS, S.; LEKATSAS, I.; KARABINOS, I.; IOANNIDIS, G.; KATOSTARAS, T.; KRANIDIS, A.; TRIANTAFILLOU, K.; THALASSINOS, N.; ANTHOPOULOS, M. D. Microalbuminuria: A strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. **Am Heart J**, v.149, n.5, p.840-845, 2005.
47. LANE, J. T. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: A temporal perspective. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.286, p.F442-450, 2004.
48. LIMA, J. J. G. Rim e endotélio. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.
49. LUZ, Protásio Lemos da; LAURINDO, Francisco Rafael Martins; CHAGAS, Antônio Carlos Palandri. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.
50. MACKINNON, K. L.; MOLNAR, Z.; LOWE, D.; WATSON, I. D.; SHEARER, E. Use of microalbuminuria as a predictor of outcome in critically ill patients. **Br J Anaesth**, v.84, n.2, p.239-241, 2000.
51. MARTHA, V. F.; GARCIA, P. C. R.; PIVA, J. P.; EINLOFT, P. R.; BRUNO, F.; RAMPON, V. Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. **J Pediatr**, v.81, n.3, p.259-264, 2005.
52. MASSRY, S. G.; GASSOCK, R. J. (Eds.). **Textbook of Nephrology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
53. MERCATELLO, A.; HADJ-AISSA, A.; CHERY, C.; SAGNARD, P.; POZET, N.; TISSOT, E.; BOULEZ, J.; MOSKOVITCHENKO, J. F. Microalbuminuria is acutely increased during anesthesia and surgery. **Nephron**, v.58, p.161-3, 1991.
54. METCALF, P.; BARKER, J.; SCOTT, A.; WILD, C.; SCRAGG, R.; DRYSON, E. Albuminuria in people at least 40 years old: effect to obesity, hypertension and hyperlipidaemia. **Clin Chem**, v.38, p.1802-8, 1992.
55. MOGENSEN, C. E. et al. Prevention of Diabetic Renal Disease with special reference to microalbuminuria. **Lancet**, v.346, p.1080-1084, 1995.

56. MOGENSEN, C. E.; VIBERTI, G. C.; PEHEIM, E.; KUTTER, D.; HASSLACHER, C.; HOFMANN, W. et al. Multicenter evaluation of the Micral-test II test strip, an immunologic rapid test for detection of microalbuminuria. **Diabetes Care**, v.20, p.1642-7, 1997.
57. MOLNAR, Z.; SZAKMANY, T.; HEIGL, P. Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock. **Intensive Care Med**, v.29, p.391-395, 2003a.
58. MOLNAR, Z.; SZAKMANY, T.; HEIGL, P. Microalbuminuria in severe sepsis: timing is difficult, "normal" levels are uncertain. **Intensive Care Med**, v.29, p.1395, 2003b.
59. NASCIMENTO, C. A. Estrutura orgânica do endotélio vascular. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.
60. OSTA, V.; DIEGUEZ, S. Evaluation of two rapid tests for the determination of microalbuminuria and the urinary albumin/creatinine ratio. **An Pediatr (Barc.)**, v.59, n.2, p.131-137, 2003.
61. PALLISTER, I.; GOSLING, P.; ALPAR, K.; BRADLEY, S. Prediction of post-traumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate eight hours after admission. **J Trauma**, v.42, p.1056-1061, 1997.
62. PAPPENHEIMER, J. R.; RENKIN, E. M.; BARRERO, L. M. Filtration diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. **Am J Physiol**, v.167, p.13-46, 1951.
63. PARSONS, M.; NEWMAN, D. J.; PUGIA, M.; NEWALL, R. G.; PRICE, C. P. Performance of a reagent strip device for quantitation of de urine albumin: Creatinine ratio in a point of care setting. **Clinical Nephrology**, v.51, p.220-7, 1999.
64. PEDRO, M. A. Métodos de investigação do endotélio. In: DA LUZ, P. L. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.
65. POLLACK, M. M.; CUERDON, T. T.; PATEL, K. M.; RUTTIMANN, U. E.; GETSON, P.R.; LEVETOWN, M. Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. **JAMA**, v.272, p.941-6, 1994.
66. POLLACK, M. M.; RUTTIMANN, V. E.; GETSON, P. R. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. **Crit Care Med**, v.16, p.1110-6, 1988.
67. PUGIA, M. J.; LOTT, J. A.; CLARK, L. W.; PARKER, D. R.; WALLACE, J. F.; WILLIS, T. W. Comparasion of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria. **Eur Clin Chem Biochem**, v.35, p.693-9, 1997.
68. REINHART, K.; BAYER, O.; BRUNKHORST, F. et al. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. **Crit Care Med**, v.30 (5 Suppl), p.302-312, 2002.
69. RIBEIRO, M. O.; ANTUNES, E.; DE NUCCI, G. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model arterial hypertension. **Hypertension**, v.20, p.298-303, 1992.
70. RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
71. ROINE, I. Microalbuminuria: an index of severity in childhood meningitis. **Pediatr Infect Dis J**, v.12, n7, p.584-588, 1993.
72. SARTI, A.; DE GAUDIO, A. R.; MESSINEO, A.; CUTTINI, M.; VENTURA, A. Glomerular permeability after surgical trauma in children: Relationship between microalbuminuria and surgical stress score. **Pediatric Critical Care**, v.29, n.8, p.1626-1629, 2001.
73. SCHLAG, G.; REDL, H.; HALLSTROM, S. The cell in shock: the origin of tztze multiple organ failure. **Resuscitation**, v.21, p.137-80, 1991.
74. SCHWARTZ, G.J.; FURTH, S.; COLE, S.R.; WARADY, B.; MUNOZ, A. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. **Kidney Int**, v.11, p. 2070 - 7, 2006.
75. SCHWARTZ, G.J.; GAUTHIER, B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr**, v.106, n.3, p.522-6, 1985.

76. SHANN, F.; PEARSON, G.; SLATER, A.; WILKINSON, K. Pediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. **Intensive Care Med**, v.23, p.201-207, 1997.
77. SHEARMAN, C. P.; GOSLING, P.; WALKER, K. J. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? **J Clin Pathol**, v.42, p.1132-5, 1989.
78. SRINIVASAN, V.; SPINELLA, P. C.; DROTT, H. R.; ROTH, C.L.; HELFAER, M. A.; NADKARNI, V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. **Pediatr Crit Care Med**, v.5, n.4, p.329-36, 2004.
79. SZAKMANY, T.; MOLNAR, Z. Increased glomerular permeability and pulmonary dysfunction following major surgery: correlation of microalbuminuria and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.48, p.704-710, 2004.
80. TANIGUCHI, T.; KOIDO, Y.; AIBOSHI, J. et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Med**, v.27, p.1262-1264, 1999.
81. THOREVSKA, N.; SABAHI, R.; UPADYA, A.; MANTHOUS, C.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Microalbuminuria in critically ill medical patients: Prevalence, predictors, and prognostic significance. **Critical Care Med**, v.31, p.1075-1081, 2003.
82. VAN WIJK, M. J.; KUBLICKIENE, K.; BOER, K. Vascular function in preeclampsia. **Cardiovasc Res**, v.47, p.38-48, 2000.
83. WATTS, G. F. et al. Setting the Standards for Diabetes Care: Microalbuminuria. **Practical Diabetes**, v.9, p.84-88, 1992.
84. WICHER, J.; SPENCE, C. When is serum albumin worth measuring? **Ann Clin Biochem**, v.24, p.572-80, 1987.
85. WINTERGERST, K.A.; BUCKINGHAM, B.; GANDRUD, L.; WONG, B. J.; KACHE, S.; WILSON, D. M. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. **Pediatrics**, v.118, n.1, p.173-9, 2006.
86. ZIKRIA, B. A.; SUBBARAO, C. O. Z. M. C.; POPILKIS, S. J.; SACHDEV, R.; CHAUHAN, P.; FREEMAN, H. P.; KING, T. C. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. **Archives of Surgery**, v.125, p.930-4, 1990