

LYGIA MARIA COIMBRA DE MANUEL

**HIPOFOSFATEMIA COMO MARCADOR PROGNÓSTICO DE
CRIANÇAS AGUDAMENTE DOENTES ADMITIDAS NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA 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 para a obtenção do grau de Mestre em Pediatria, com área de concentração em Terapia Intensiva Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Izrail Cat

**Co-orientadores: Prof. Dr. Dinarte José Giraldi
Dr.^a Adriana Koliski**

CURITIBA

2007

A meus pais, Guy e Lygia, pelo estímulo, pela dedicação e compreensão nos momentos de ausência e ansiedade e, mais que tudo, pelo amor incondicional.

Aos meus irmãos Luis Eduardo, Paulo Roberto e Carlos Alberto, pela amizade e pelo companheirismo. E às minhas cunhadas Renata e Karina, as irmãs que a vida me deu.

À minha avó Noemia, pelo eterno orgulho.

Aos meus sobrinhos Bruno, Bianca e Beatriz, além de meu afilhado Davi, pela alegria de viver.

Aos meus amigos, que mais uma vez deram a grande prova de amizade, enfrentando tudo junto, perdendo a minha ausência, sempre prontos a ajudar.

CURITIBA

2007

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Izrail Cat, pela amizade, dedicação e por todos os ensinamentos profissionais e pessoais nestes últimos anos. Com certeza, o senhor mudou para melhor a minha vida.

Ao Prof. Dr. Dinarte José Giraldi, pelo carinho e tranquilidade demonstrados nos momentos de minha maior insegurança

À Profa. Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, pela realização da análise estatística, pelas sugestões e pela amizade dos últimos anos.

Ao Dr. Rubens Cat, pela amizade, pelo exemplo, pelo companheirismo e compreensão incomparáveis, desde os primeiros dias da Residência em Pediatria.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Carreiro, por todo o ensinamento e experiência compartilhados nos últimos anos.

À Dr.^a Adriana Koliski, por ser sempre um estímulo para não desistir, por me amparar e por me ouvir.

À Dr.^a Daniela Amaral de Castro e demais colegas de Mestrado, por compartilhar das mesmas angústias, das mesmas dúvidas e das mesmas vitórias.

À Dr.^a Rebeca Amélia Toassa Gomes, em especial, por ser companheira inseparável em todos os momentos do Mestrado, sempre solidária, amiga, irmã, fundamental.

CURITIBA

2007

A todos os Médicos Residentes que passaram pela UTI Pediátrica nesses anos, em especial à Caroline Caron, Lucianna Machado, Leisiane Bittencourt e Heloísa Marques, que foram pessoas fundamentais para que este objetivo fosse atingido.

A toda equipe da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR: médicos, enfermeiras, auxiliares e técnicas em enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes social, pelo incentivo e carinho sempre.

Aos pacientes, pois sem vocês nada disso teria sentido, nem mesmo a minha vida.

A todos os professores do curso de Mestrado, por ser a melhor inspiração que se pode ter nesta etapa da vida.

Aos professores e colegas do Departamento de Pediatria, que invariavelmente colaboraram neste estudo.

A Ana, José, Suzete, Andrea, Arielba, Bernadete, Cláudia e Clara, por terem sido amigos e auxiliares em toda minha permanência no Departamento de Pediatria.

À toda equipe do Hospital Vita Curitiba, por toda a ajuda e solidariedade durante a etapa final do Mestrado.

A todos os meus colegas e amigos da equipe médica do Hospital Santa Cruz, em especial ao Dr. Marcos Petrini, por ter acompanhado o desenvolvimento deste Mestrado desde o início, e não terem me deixado desistir nunca.

CURITIBA

2007

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 MARCADORES PROGNÓSTICOS DE GRAVIDADE	3
2.1.1 Marcadores Clínicos	3
2.1.1.1 PIM (<i>Pediatric Index of Mortality score</i>)	3
2.1.1.2 PRISM (<i>Pediatric Risk of Mortality score</i>)	3
2.1.2 Parâmetros Laboratoriais	4
2.1.2.1 Glicose	4
2.1.2.2 Lactato	6
2.1.2.3 Fósforo	7
2.1.2.4 Sódio	9
2.1.2.5 Síndrome da agonia celular	9
3 OBJETIVOS	11
3.1 OBJETIVO GERAL	11
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
4.1 LOCAL DO ESTUDO	12
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	12
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	12
4.4 DESENHO DO ESTUDO	12
4.5 INSTRUMENTOS DE COLETA	13
4.6 ÉTICA EM PESQUISA	14
4.7 SEGUNDA ETAPA: ESTUDO RETROSPECTIVO, LONGITUDINAL E OBSERVACIONAL	14
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	15
5 RESULTADOS	17
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA ESTUDADA	17
5.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DOS GRUPOS COM SUCESSO NA EVOLUÇÃO (ALTA - grupo A) E SEM SUCESSO NA EVOLUÇÃO (ÓBITO - grupo B)	18
5.2.1 Grupo A – Pacientes com Sucesso na Evolução	18

5.2.2 Grupo B – Pacientes sem Sucesso na Evolução.....	19
5.3 COMPORTAMENTO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS ANALISADOS NOS GRUPOS A (ALTA) E B (ÓBITO).....	19
5.3.1 Ph.....	20
5.3.2 pCO ₂	20
5.3.4 pO ₂	21
5.3.5 Bicarbonato	21
5.3.6 BE	22
5.3.7 Anion gap	22
5.3.8 Sódio	23
5.3.9 Potássio.....	23
5.3.10 Glicemia	24
5.3.11 Lactato	24
5.3.12 Fósforo	25
5.3.13 Albumina	26
5.3.14 PO ₂ /FiO ₂	26
5.3.15 PIM.....	27
5.3.16 PRISM.....	28
5.4 CURVAS ROC (<i>Receiver Operator Characteristics</i>).....	29
5.5 VALIDAÇÃO DO FÓSFORO COMO MARCADOR PROGNÓSTICO NO MOMENTO DA ADMISSÃO	33
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXOS	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO	16
TABELA 2 - IDADE E PESO DE ACORDO COM OS PRINCIPAIS GRUPOS DIAGNÓSTICOS.....	17
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO	32

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - ABL700 RADIOMETER	14
GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DO PH NOS GRUPOS A E B	19
GRÁFICO 2 - VARIAÇÃO DA PCO ₂ NOS GRUPOS A E B.....	20
GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DA PO ₂ NOS GRUPOS A E B.....	20
GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DO BICARBONATO NOS GRUPOS A E B.....	21
GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DO BE NOS GRUPOS A E B.....	21
GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DO ANION GAP NOS GRUPOS A E B.....	22
GRÁFICO 7 - VARIAÇÃO DO SÓDIO SÉRICO NOS GRUPOS A E B.....	22
GRÁFICO 8 - VARIAÇÃO DO POTÁSSIO SÉRICO NOS GRUPOS A E B.....	23
GRÁFICO 9 - VARIAÇÃO DA GLICEMIA NOS GRUPOS A E B.....	23
GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO NOS GRUPOS A E B.....	24
GRÁFICO 11 - VARIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO NOS GRUPOS A E B	25
GRÁFICO 12 - VARIAÇÃO DA ALBUMINA NOS GRUPOS A E B.....	25
GRÁFICO 13 - VARIAÇÃO DA RELAÇÃO PO ₂ /FIO ₂ NOS GRUPOS A E B	26
GRÁFICO 14 - VARIAÇÃO DO ESCORE PIM NOS GRUPOS A E B	27
GRÁFICO 15 - VARIAÇÃO DO ESCORE PRISM NOS GRUPOS A E B	27
GRÁFICO 16 - CURVAS ROC PARA AS VARIÁVEIS CLÍNICAS NO MOMENTO DA ADMISSÃO	28
GRÁFICO 17 - CURVA ROC PARA O FÓSFORO NO MOMENTO DA ADMISSÃO	29
GRÁFICO 18 - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CLÍNICAS E O FÓSFORO NO MOMENTO DA ADMISSÃO	29
GRÁFICO 19 -COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS LABORATORIAIS NO MOMENTO DA ADMISSÃO – CURVAS ROC.....	30
GRÁFICO 20 -COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS LABORATORIAIS 24 HORAS APÓS A ADMISSÃO – CURVAS ROC.....	30

GRÁFICO 21 - COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS LABORATORIAIS 48 HORAS APÓS A ADMISSÃO – CURVAS ROC.....	31
GRÁFICO 22 - CURVA ROC DOS PACIENTES NO MOMENTO DA ADMISSÃO	32
GRÁFICO 23 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO I NO MOMENTO DA ADMISSÃO	33
GRÁFICO 24 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO II NO MOMENTO DA ADMISSÃO	33
GRÁFICO 25 - MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA O FÓSFORO.....	34
GRÁFICO 26 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO III NO MOMENTO DA ADMISSÃO	34
GRÁFICO 27 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO IV NO MOMENTO DA ADMISSÃO	35

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

%	- Porcentagem
(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
+	- Positivo
-	- Negativo
=	- Igual
>	- Maior
≤	- Menor ou igual
≥	- Maior ou igual
°C	- Graus Celcius
BE	- Excesso de base
bpm	- Batimentos por minuto
c	- Concentração
Ca	- Cálcio
Ca ⁺⁺	- Cálcio iônico
cmH ₂ O	- Centímetros de água
CO ₂	- Gás carbônico ou dióxido de carbono
dl	- Decilitros
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
F	- Fração
FC	- Frequência cardíaca
FiO ₂ (I)	- Fração de oxigênio no ar inspirado
FR	- Frequência respiratória
g	- Gramas
Glu	- Glicose
h	- Horas
Hb	- Hemoglobina
HC	- Hospital de Clínicas
HCO ₃ ⁻	- Bicarbonato
ICC	- Insuficiência cardíaca congestiva
ISS	- <i>Injury Severity Score</i>

IR	- Insuficiência respiratória
K	- Potássio
K *	- Constante
Kg	- Quilograma
l	- Litros
Lac	- Lactato
Mg	- Magnésio
min	- Minutos
ml	- Mililitros
mmHg	- Milímetros de mercúrio
Mg	- Miligramas
MODS	- <i>Multiple organ dysfunction score</i>
mMol	- Milimol
n	- Número de pacientes
Na	- Sódio
NO	- Óxido nítrico
O ₂	- Oxigênio
P	- Fósforo inorgânico
p	- Nível de significância
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
pO _{2A}	- 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>
PCR	- Proteína C reativa
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
SARA	- Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
<i>Shunt</i>	- Shunt fisiológico relativo
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SNC	- Sistema nervoso central
t	- Total
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

RESUMO

Pacientes pediátricos com doença grave e aguda apresentam frequentemente distúrbios metabólicos, hidroeletrólíticos e ácido-básicos, os quais podem ser correlacionados com as complicações apresentadas durante a evolução e também com a mortalidade. A hipofosfatemia é um distúrbio que pode afetar vários sistemas orgânicos e a prevalência deste distúrbio metabólico é significativa em pacientes agudamente doentes. **Objetivo:** Verificar a utilidade do fósforo como marcador prognóstico em crianças agudamente doentes. **Métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, tipo observacional de 91 pacientes admitidos na UTI Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas (UFPR) entre junho e dezembro de 2005. De acordo com o motivo que levou à internação, os pacientes foram subdivididos em quatro grupos: grupo 1 (cirurgias eletivas), grupo 2 (sepse e outras síndromes infecciosas, exceto as de foco pulmonar), grupo 3 (pneumopatias agudas e infecções do trato respiratório) e grupo 4 (doenças do sistema nervoso central). Todos os pacientes que evoluíram a óbito ou foram transferidos da unidade nas primeiras 48 horas da admissão foram excluídos. Foram realizados exames de gasometria arterial e perfil bioquímico, registrados dados de exame físico de todos os pacientes no momento da admissão (hora zero), assim como 24 e 48 horas após. Uma segunda amostra foi constituída de 152 pacientes internados na UTIP no período de janeiro a setembro de 2006, para a qual, retrospectivamente foram recuperadas as informações sobre os níveis séricos de fósforo, nos mesmos momentos estabelecidos na primeira etapa do estudo, e evolução. **Resultados:** 91 pacientes preencheram esses critérios, sendo que 83 sobreviveram e 8 foram a óbito. Notou-se que a hipofosfatemia tem importante valor preditivo de mau prognóstico nestes pacientes, independente da causa que motivou a internação na UTIP, com significância superior à da hiperglicemia ou hiperlactatemia. Baixos valores séricos de fósforo no momento da admissão são os que possuem a maior sensibilidade e especificidade para mau prognóstico em pacientes agudamente doentes, principalmente naqueles com patologias do sistema respiratório. **Conclusões:** A hipofosfatemia esteve presente em todos os pacientes que foram a óbito, independente do motivo de internação na UTI Pediátrica ou da reposição exógena de fósforo para estes pacientes. Em todos os momentos do estudo (hora zero, 24 e 48 horas após), a hipofosfatemia teve valor preditivo de mortalidade nos pacientes estudados, principalmente no momento da admissão.

ABSTRACT

Pediatric patients with severe or acute disease often have metabolic, hidroelectrolytic and acid-basic malfunctions that can be correlated to disease complications and patient mortality. Hypophosphatemia is a malfunction that can affect different organic systems and is prevalent among patients with acute diseases. **Objective:** checking if phosphorus is useful as a prognostic marker in children with acute diseases. **Methods:** prospective, longitudinal and observational study of 91 patients admitted to the Hospital de Clínicas (*Clinical Hospital*) pediatric ICU (Intensive Care Unit) between June and December 2005. According to the reason why they were admitted, the patients were sub-divided into four groups: group 1 (elective surgeries), group 2 (sepsis and other infectious syndromes, except for the lung focus ones), group 3 (acute pneumopathy and respiratory tract infections) and group 4 (central nervous system diseases). All the patients that end up dying or were transferred from the ITC unit within 48 hours from admission were excluded from the study. All patients were submitted to gasometry, metabolites and physical test data collection at the time of hospital admission (zero hour) as well as 24 and 48 hours after it. Then, phosphorus behavior, at the time of hospital admission (zero hour) as well as 24 and 48 hours after it in the initial project, was compared to the 152 patients admitted to the pediatric ITC consecutively between January and September 2006. **Results:** 91 patients met the established criteria, 83 of them survived and 8 died. We noticed that hypophosphatemia has an important role in predicting the patient bad prognostic, no matter what the pediatric ITC admission reason was, being even more important than hyperglycemia and hyperlactatemia. Low values of phosphorus contained in blood at admission time show more sensibility and specificity to bad prognostics in patients with acute diseases, mainly those with respiratory system pathologies. **Conclusions:** Hypophosphatemia was found in all the patients who died, no matter what the pediatric ITC admission reason or the phosphorus exogenous replacement was. Concerning the study patients, hypophosphatemia showed its mortality predictive value every time it was checked (zero hour, 24 and 48 hours after admission), mainly at admission time.

1 INTRODUÇÃO

A partir do século passado, foram instaladas as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) que tinham como objetivo concentrar recursos para uma melhor qualidade de assistência aos pacientes gravemente doentes e com isso diminuir os índices de mortalidade.

Nas últimas décadas, foram gradativamente sendo implantados nessas unidades sistemas de escores baseados em observações clínicas e em resultados de exames complementares. Esses sistemas foram elaborados principalmente para avaliar a gravidade da condição que motivou a internação, bem como tentar prever o prognóstico e a possibilidade de óbito ou alta da UTI em várias situações específicas (tanto clínicas como cirúrgicas). Outros foram implementados em todos os pacientes, independente do diagnóstico, com os mesmos objetivos.

As UTI Pediátricas acompanharam esta evolução, sendo desenvolvidos escores baseados principalmente em dados clínicos e laboratoriais. Os objetivos da implantação destes escores foram melhorar a qualidade do atendimento, avaliar a gravidade, fatores de risco e prognóstico, além de comparar os resultados obtidos em diferentes UTI. Como exemplos, têm-se o PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), o PIM (*Pediatric Index of Mortality*) e o PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*). Esses escores, entre outros, foram testados e validados, mostrando-se úteis para atingir os objetivos propostos.

Pacientes pediátricos com doença grave e aguda apresentam frequentemente distúrbios metabólicos, hidroeletrólíticos e ácido-básicos, os quais podem ser correlacionados com as complicações apresentadas durante a evolução e também com a mortalidade.

A identificação precoce dessas condições proporciona a implementação de medidas terapêuticas adequadas, a fim de evitar a progressão ou reverter os distúrbios fisiopatológicos.

Nos últimos anos, vários parâmetros laboratoriais têm se mostrado úteis na avaliação do prognóstico de pacientes agudamente doentes, como a hiperglicemia, a hiperlactatemia, o excesso de bases (BE) e a hiponatremia, principalmente nas

primeiras horas após a admissão na UTI.

O fósforo é um íon intracelular essencial para a estrutura da membrana celular, armazenamento de energia e transporte. É componente de várias enzimas fosfolípides, ácidos nucleicos e nucleoproteínas, tendo papel importante no metabolismo celular. A hipofosfatemia é um distúrbio que pode afetar vários sistemas orgânicos, interferindo na produção de energia (adenosina trifosfato – ATP) e na síntese eritrocitária do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). É também importante no equilíbrio ácido-básico, pois funciona como tampão urinário.

A hipofosfatemia, que é definida como valores séricos de fósforo inferiores a 2,5 - 4,2mg/dL (de acordo com a faixa etária), ocorre em 0,25 a 2,15% de todas as internações (ROSEN *et al.*, 1995). A prevalência deste distúrbio metabólico é significativa em pacientes agudamente doentes, principalmente em quadros clínicos como o de cetoacidose diabética, trauma, cirurgias e desnutrição. A incidência de hipofosfatemia pode acometer cerca de 80% dos pacientes sépticos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (ROSEN *et al.*, 1995; MILLER *et al.*, 2000).

Pacientes pediátricos são suscetíveis ao desenvolvimento de hipofosfatemia, porém frequentemente este distúrbio não é diagnosticado. Além disso, são raros os estudos correlacionando a hipofosfatemia com o prognóstico de crianças agudamente doentes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MARCADORES PROGNÓSTICOS DE GRAVIDADE

2.1.1 Marcadores Clínicos

2.1.1.1 PIM (*Pediatric Index of Mortality*)

O Índice Pediátrico de Mortalidade (PIM) é um escore utilizado para prever a mortalidade de pacientes pediátricos admitidos em UTI desde 1997 (SHANN *et al.*, 1997). Seus dados devem ser obtidos na primeira hora de contato com o paciente, seja este na UTIP ou na sala de emergência.

O escore PIM baseia-se em oito variáveis: admissão eletiva ou emergencial, presença de patologia subjacente, resposta pupilar à luz, valor do excesso de bases (BE) (mmol/l), $pO_2(a)$ mmHg, $FO_2(I)$, PAS mmHg e necessidade de ventilação mecânica na primeira hora após a admissão na Unidade.

Por meio deste escore, avalia-se a gravidade da doença; quanto maior o escore do paciente, mais grave está a condição clínica da criança.

Recentemente, este modelo foi atualizado, sendo acrescentadas a ele novas variáveis (SLATER *et al.*, 2003).

2.1.1.2 PRISM (*Pediatric Risk of Mortality score*)

Inicialmente publicado em 1988 (POLLACK *et al.*, 1988), o PRISM é o escore de referência para os sistemas clínicos de avaliação da gravidade de pacientes pediátricos. É composto por quatorze variáveis clínicas e laboratoriais, devendo ser registrado o valor mais alterado de cada variável nas primeiras 24 horas da admissão do paciente na UTI para o seu cálculo.

O risco de mortalidade é calculado por meio de uma equação de regressão logística em que o valor do escore PRISM é uma das variáveis, assim como a idade do paciente e a necessidade de intervenção cirúrgica prévia à admissão do paciente

na UTI.

Em 1996, uma nova versão do escore PRISM passou a ser utilizada, o PRISM-III, incluindo 17 variáveis clínicas e laboratoriais, levando em consideração os piores valores de cada variável nas primeiras 12 e 24 horas de cuidados intensivos.

2.1.2 Parâmetros Laboratoriais

2.1.2.1 Glicose

Alterações do metabolismo da glicose têm sido detectadas há muito tempo nos pacientes em situações de estresse e doenças graves. A hiperglicemia em pacientes não-diabéticos é um achado comum nestas circunstâncias, tanto em adultos como crianças.

Nas últimas décadas, foram realizadas várias observações em pacientes internados em UTI estudando a ocorrência de hiperglicemia como marcador de gravidade de doença e com o aumento da mortalidade. Isto ocorreu em grupos heterogêneos de pacientes portadores de várias condições, tanto clínicas como cirúrgicas.

As implicações quanto à morbidade e mortalidade de pacientes com hiperglicemia, bem como os mecanismos pelos quais poderiam ocorrer complicações durante o tempo de permanência na UTI, levaram alguns autores a estabelecer protocolos de tratamento com insulina, com o objetivo de diminuir os níveis plasmáticos de glicose para valores considerados dentro da faixa de referência. Há uma maior frequência de hiperglicemia nos pacientes que foram a óbito, quando comparados com os sobreviventes.

Estudos em pacientes pediátricos são mais raros. Crianças agudamente doentes, em geral, cursam com um desequilíbrio na homeostase da glicose. Apesar

de a hiperglicemia poder ser apenas um marcador do estresse a que essas crianças estão submetidas, os estudos em adultos suportam a teoria de que a hiperglicemia causa injúria direta nos pacientes. A hiperglicemia ativa várias vias diferentes que são deletérias ao organismo, como a proteína-quinase C, poliol e espécies reativas do oxigênio (SRINIVASAN *et al.*, 2004).

A hiperglicemia exacerba a acidose intracelular, o acúmulo extracelular de glutamato, favorece a formação de edema cerebral e a ruptura da barreira hematoencefálica, além da tendência de transformar infartos isquêmicos em hemorrágicos.

Em estudos experimentais em ratos (CAI *et al.*, 2002), a hiperglicemia mostrou ter efeitos deletérios sobre o miocárdio, como já evidenciado pelo aumento da expressão do gene da óxido nítrico sintetase, que se acompanha por uma acentuada elevação na concentração de radicais superóxido, condição que favorece o aparecimento de peroxinitrito. Esta substância é um potente pró-oxidante que pode mediar os efeitos tóxicos dos altos níveis de glicose no miocárdio, por si só ou pela via de formação da nitrotirosina, conforme sugerido pela detecção de apoptose celular.

A apoptose das células do miocárdio também é mediada, ao menos em parte, pela ativação da via da caspase ativada do citocromo c3, que pode ser desencadeada por espécies reativas de oxigênio decorrentes de hiperglicemia (CAI *et al.*, 2002).

Outros estudos têm demonstrado os efeitos adversos da hiperglicemia nos tecidos pulmonar e renal por meio de mecanismos que envolvem a glicosilação não-enzimática do colágeno, ativação da proteinoquinase C resultando em produção de radicais livres, e pela produção aumentada de sorbitol com concomitante depleção do *glutation* intracelular.

A associação do pico e da duração da hiperglicemia com a mortalidade foi independente da idade, gravidade da doença de base ou terapêutica empregada, sugerindo que a hiperglicemia pode ser uma má resposta adaptativa ao estresse (SRINIVASAN *et al.*, 2004).

Branco *et al.*, em 2005, observaram que pacientes sépticos pediátricos

estavam mais propensos à evolução desfavorável quando apresentavam maiores valores de glicemia, eram do sexo masculino ou obtiveram valores de PRISM superior a 10.

A hiperglicemia esteve associada a uma pior evolução nas crianças que sofreram traumatismo craniano, o mesmo ocorrendo nas que sofreram queimaduras severas (COCHRAN *et al.*, 2003).

2.1.2.2 Lactato

A medida do lactato sanguíneo é um método acessível para estimar a oxigenação tissular, e desta forma provê um indicador confiável da gravidade, prognóstico e efetividade da terapêutica utilizada em crianças agudamente doentes. Entretanto, a determinação do lactato sanguíneo é difícil e requer tempo quando um analisador automatizado não está disponível. O armazenamento por períodos prolongados de amostras sanguíneas aumenta falsamente os seus níveis.

É o resultado do metabolismo anaeróbico que pode refletir a extensão da hipóxia celular em pacientes agudamente doentes. Vários autores relatam que os níveis séricos de lactato podem predizer o desenvolvimento de falência orgânica ou mortalidade em adultos. Entretanto, há vários fatores que podem intervir na interpretação da hiperlactatemia, e apesar de a origem do lactato circulante ainda estar incerta, este parâmetro é utilizado como um marcador da disfunção tissular global. Em crianças, há relatos que o lactato tem valor prognóstico limitado em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Entretanto, alguns autores relataram que o nível sérico de lactato é o marcador mais precoce da evolução de crianças com sepsis (HATHERILL *et al.*, 2000). Este estudo sugere que o nível de lactato pode refletir o grau de hipóxia tissular global, agindo assim como um marcador de dano orgânico e, eventualmente, do prognóstico.

Vários fatores que podem afetar tanto o *clearance* quanto a produção do lactato. Crianças com hiperlactatemia podem ter maior mortalidade e maiores escores de severidade da doença. A presença de hiperlactatemia na admissão indica uma maior probabilidade de mortalidade dos pacientes de UTI, porém o nível sérico neste momento não se mostrou diferente entre sobreviventes e não sobreviventes.

Vários fatores influenciam o *clearance* e a produção do lactato na presença de disfunção de múltiplos órgãos. Em pacientes de UTI, é mais útil a avaliação do comportamento dos níveis de lactato (declínio ou ascensão), ou a duração da hiperlactatemia, por meio de medidas seriadas dos níveis sanguíneos de lactato.

A hiperlactatemia pode ocorrer com ou sem acidose metabólica concomitante. Quando a hiperlactatemia ocorre em vigência de perfusão tissular adequada, por exemplo, ou em uso de catecolaminas, alcalose, ou aumento da atividade metabólica devido a sepsis ou queimaduras, os mecanismos compensatórios podem compensar por qualquer diminuição do pH. Quando o lactato aumenta por má perfusão tecidual, entretanto, os mecanismos compensatórios são incapazes de equilibrar a situação e se desenvolve assim a acidose. Pacientes agudamente doentes podem frequentemente ter uma variedade de mecanismos envolvidos na gênese da hiperlactatemia, resultando nos dois tipos de mecanismos acima descritos (MIZOCK e FALK, 1992).

2.1.2.3 Fósforo

A hipofosfatemia pode ocorrer por três mecanismos básicos: aporte insuficiente de fósforo por um período prolongado (como em casos de desnutrição e anorexia), diminuição da absorção gastrointestinal do fosfato (por vômitos, aspiração gástrica ou uso de medicamentos antiácidos) ou pelo aumento da perda urinária de fósforo (por hiperparatireoidismo, anemia de Fanconi, uso de diuréticos).

Em pacientes internados em UTI, também podem predispor ao aparecimento de hipofosfatemia: a alcalose respiratória, o aumento da produção de hormônios, bem como a síndrome de realimentação.

Na fase inicial de uma insuficiência respiratória aguda, onde houver

taquipnéia e alcalose respiratória, há um desvio de fósforo para o interior das células e, conseqüentemente, hipofosfatemia. Na evolução, esses pacientes podem desenvolver mal-estar, anorexia, além de sintomas como fraqueza muscular generalizada, principalmente da musculatura respiratória, e apneia, levando à dificuldade no desmame da ventilação mecânica.

Há vários relatos da associação entre insuficiência respiratória aguda e hipofosfatemia (FIACCADORI *et al.*, 1994; AMANZADEH e REILLY, 2006; BUGG e JONES, 1998; MILLER *et al.*, 2000). A fraqueza muscular causada pelos baixos níveis séricos de fósforo pode levar à disfunção do diafragma e da musculatura intercostal, alteração da movimentação ciliar, acúmulo de secreção pulmonar, predispondo a infecções respiratórias. Devido a isso, pode ocorrer hipoxemia e acidose respiratória.

Ocorre miocardiopatia na presença de depleção grave de fósforo. As manifestações incluem redução do débito cardíaco, hipotensão arterial, resposta pressora reduzida às catecolaminas e diminuição do limiar para arritmias ventriculares.

A disfunção leucocitária, devido à deficiência de fósforo, resulta em comprometimento da fagocitose e opsonização de bactérias e fungos, tornando o organismo mais suscetível a infecções. A hipofosfatemia pode estar presente em pacientes com bacteremia por germes Gram-negativos e pneumonia por *Legionella sp.*, podendo inclusive ser utilizada como um elemento auxiliar no diagnóstico deste tipo de infecção (HAGLIN *et al.*, 1999).

A hipofosfatemia pode alterar os intermediários da glicólise das hemácias e o transporte de oxigênio. Estas alterações incluem diminuições importantes nos níveis de ATP do eritrócito e do 2,3-DPG, aumentando a afinidade do oxigênio à hemoglobina (SUBRAMANIAN e KHANDORI, 2000). O ATP é necessário para a manutenção do formato bicôncavo das hemácias e sua viabilidade na circulação sanguínea.

Há relatos da associação entre hipofosfatemia e distúrbios neurológicos (POLDERMAN, 2001), incluindo alteração do nível de consciência e polineuropatias. Hipotonia muscular, parestesia, convulsões e coma foram descritos com sintomas relacionados à hipofosfatemia (AMANZADEH e REILLY, 2006).

A hipofosfatemia causa intolerância à glicose e altera a sensibilidade do

organismo à insulina (HEAMES e COPE, 2006). Baixos níveis séricos de fósforo podem levar a um distúrbio na produção de insulina, levando à intolerância à insulina e intolerância à glicose. A hipofosfatemia, por exemplo, inibe a fosforilação dos produtos intermediários dos carboidratos na glicogênese e gliconeogênese.

2.1.2.4 Sódio

É o cátion extracelular de maior poder osmótico. Em situações normais, o corpo regula a concentração plasmática de sódio ajustando o conteúdo de água no fluido extracelular. Mesmo com grandes variações na ingestão de água e sódio, o organismo consegue manter a concentração plasmática de sódio dentro dos valores normais. A hiponatremia e a hipernatremia são distúrbios eletrolíticos comuns em pacientes hospitalizados (VACHHARAJANI, 2003). A hiponatremia está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes internados em UTI.

2.1.2.5 Síndrome da agonia celular

A Síndrome da Agonia Celular é identificada por meio de análise bioquímica, que mostra: hiponatremia, hipercalemia, hiperglicemia e aumento dos níveis séricos de ureia. Este desbalanço iônico, causado pela diminuição do sódio extracelular e pela hiperpotassemia, ocorre por alteração da bomba de transporte de cátions (bomba de sódio-potássio) (CAT, 1969).

Em pacientes agudamente doentes, os solutos intracelulares podem sair do interior da célula devido a um aumento na permeabilidade da membrana celular, podendo gerar uma hiponatremia de redistribuição, com osmolalidade aumentada. (GUGLIELMINOTTI *et al.*, 2002).

Como o transporte da glicose é sódio-dependente, a alteração da bomba de sódio-potássio levaria à hiperglicemia. Na ausência de um aporte adequado de glicose no interior das células, ocorre degradação das proteínas celulares, levando ao aumento da ureia plasmática.

Várias situações clínicas podem desencadear esta síndrome, como hipóxia, sepse, hipovolemia e desnutrição (BENITO RUIZ *et al.*, 1990). As alterações bioquímicas

que caracterizam a Síndrome da Agonia Celular podem estar presentes também em pacientes em estado terminal e permanecendo até o momento do óbito destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL.

Determinar por meio da comparação entre parâmetros clínicos e laboratoriais se a hipofosfatemia se constitui em preditor de mau prognóstico em pacientes agudamente doentes internados na UTIP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a hipofosfatemia com hiperglicemia e hiperlactatemia.
- Verificar se há algum grupo específico de patologias em que a hipofosfatemia possa ter maior significância.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

Este trabalho foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), entre junho e dezembro de 2005. A faixa etária de atendimento na UTIP varia de 29 dias de vida até 14 anos incompletos. Esta Unidade é classificada como centro de excelência pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e é composta por dez leitos, dos quais quatro são considerados de pacientes de Risco Intermediário.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todas as crianças admitidas no período de 01 de junho de 2005 a 20 de dezembro de 2005 foram incluídas no presente estudo, desde que apresentassem tempo de permanência superior a 48 horas na Unidade. Preencheram os critérios estabelecidos 91 crianças.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Crianças que permaneceram menos de 48 horas internadas na Unidade e pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus e/ou Cetoacidose Diabética.

4.4 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi prospectivo, longitudinal e observacional. De acordo com o motivo que levou à internação, os pacientes foram subdivididos em quatro grupos: grupo I (Pós-operatório: cirurgias eletivas/emergenciais), grupo II (Sepse/ Síndromes Infeciosas, exceto as de foco pulmonar), grupo III (Doenças do Aparelho Respiratório:

pneumopatias agudas e infecções do trato respiratório) e grupo IV (Doenças do Sistema Nervoso Central).

Os pacientes tiveram os principais dados de exame clínico registrados no prontuário, além do cálculo de escores PRISM II (*Pediatric Risk of Mortality*) e PIM (*Paediatric Index of Mortality*) registrados diariamente.

Os dados coletados foram sexo, idade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTIP, tempo de internação no Risco Intermediário (RI), tempo de ventilação mecânica (VM) e condições de alta (óbito ou alta, com ou sem sequelas).

4.5 INSTRUMENTOS DE COLETA

Amostras de sangue arterial foram coletadas pelo médico plantonista da Unidade no momento da admissão e nas 24 e 48 seguintes, com a utilização de seringas heparinizadas de 10ml, e com o auxílio de escalpe número 25 da marca BD. A amostra era inicialmente processada pelo aparelho *Radiometer*, Modelo ABL 700 (figura 1), que mede os seguintes parâmetros: logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio (pH), tensão do dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), tensão do oxigênio arterial [$p\text{O}_2(a)$], concentração da hemoglobina total (ctHb) e frações (oxiemoglobina, hemoglobina reduzida, hemoglobina fetal, carboxiemoglobina e metaemoglobina), saturação de oxigênio [$s\text{O}_2$], concentrações plasmáticas de sódio ($c\text{Na}^+$), potássio ($c\text{K}^+$), cloreto ($c\text{Cl}^-$), cálcio ionizado ($c\text{Ca}^{++}$), glicose ($c\text{Glu}$) e lactato ($c\text{Lac}$). Através de cálculos realizados pelo aparelho são obtidos outros parâmetros: concentração de bicarbonato ($c\text{HCO}_3^-$), excesso de base ($c\text{Base}$), concentração total de oxigênio (ctO₂), *shunt* fisiológico relativo (*FShunt*), tensão alveolar de oxigênio ($p\text{O}_2A$), diferença das tensões alvéolo-arterial de oxigênio [$p\text{O}_2(A-a)$], relação das tensões artério-alveolar de oxigênio [$p\text{O}_2(a/A)$], índice respiratório (RI), *anion gap*, tensão de oxigênio à saturação de 50% da hemoglobina (p_{50}), tensão de extração do oxigênio (p_x), fator de compensação do oxigênio arterial (Q_x). O restante da amostra era enviado ao Setor

de Bioquímica do Serviço de Análises Clínicas do HC, para as dosagens de uréia, creatinina, fósforo inorgânico – P (método de fosfomolibdato UV), magnésio – Mg (método azul de xilidil) e albumina.

FIGURA 1 - FOTOGRAFIA ILUSTRADA DO EQUIPAMENTO ABL700 RADIOMETER



4.6 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR. Não foi solicitado o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que a coleta dos exames laboratoriais já faz parte da rotina da Unidade.

4.7 SEGUNDA ETAPA: ESTUDO RETROSPECTIVO, LONGITUDINAL E OBSERVACIONAL

Com o objetivo de validar os resultados obtidos na primeira etapa, especificamente no que se refere à fosfatemia de admissão, foi realizado uma coleta retrospectiva de dados de 152 pacientes consecutivos admitidos na UTI Pediátrica no período de janeiro a setembro de 2006. Os resultados das determinações de

fósforo inorgânico nestes mesmos intervalos (admissão, 24 e 48 horas após) foram comparados ao do projeto inicial com o de da primeira etapa do estudo. Nesta segunda população, foram incluídos também pacientes diabéticos. A análise nesta etapa foi realizada considerando os 243 pacientes cuja fosfatemia de admissão e evolução eram conhecidas.

De acordo com o motivo que levou à internação na Unidade, os pacientes foram subdivididos em seis grupos: grupo I (Pós-operatório: cirurgias eletivas/emergenciais), grupo II (Sepse/Síndromes Infeciosas, exceto as de foco pulmonar), grupo III (Doenças do Aparelho Respiratório: pneumopatias agudas e infecções do trato respiratório), grupo IV (Doenças do Sistema Nervoso Central), grupo V (Doenças do Sistema Cardiovascular) e grupo VI (*Diabetes Mellitus* e Cetoacidose Diabética).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

A diferença entre as variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes t de Student para amostra independente ou dependente, teste de Mann-Whitney, ANOVA ou ANOVA de Friedman, de acordo com a natureza dos grupos estudados e da sua distribuição.

A diferença entre frequências foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson e teste de diferença entre proporções.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com um poder de teste mínimo de 90%.

Os dados dos pacientes foram submetidos à análise estatística por meio de regressão logística e análise multivariada, sendo considerados significantes valores de $p < 0,05$.

O modelo *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizado para avaliar a sensibilidade e especificidade das variáveis como marcadoras do prognóstico destes pacientes.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA ESTUDADA

Constituiu a amostra deste estudo 91 pacientes, sendo 57 (62,64%) do sexo masculino e 34 (37,36%) do sexo feminino, com mediana de idade de 34 meses, variando de 1 a 168 meses e mediana de peso de 12,80 kg, variando de 2,20 a 59,00 kg.

Quando os pacientes da amostra são comparados em relação ao gênero, observa-se diferença significativa em relação à idade e peso, em mediana de 16,50 meses e de 10,15 kg entre os meninos e de 42,00 meses e 18,00 kg entre as meninas ($p = 0,01$).

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o diagnóstico, como ilustra a tabela 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO	n	%
I - Pós-operatório	14	15,38
II - Sepsis/Síndromes Infecciosas	27	29,67
III – Sistema Respiratório	23	26,37
IV - Doenças do Sistema Nervoso Central	26	28,56
TOTAL	91	100,00

Observa-se que os pacientes classificados no grupo de pós-operatório têm idade significativamente superior a dos pacientes do grupo com doenças do sistema respiratório ($p = 0,05$) e superior também a dos pacientes com doença do sistema nervoso, neste caso, com nível de significância limítrofe ($p = 0,08$). Observa-se ainda que os pacientes com doença do sistema respiratório apresentam idade significativamente inferior à dos pacientes com sepsis, além daqueles do grupo pós-operatório ($p = 0,03$). No que se refere ao peso, observa-se que os pacientes com doença do sistema respiratório apresentam peso significativamente inferior ao dos pacientes do grupo pós-operatório e sepsis ($p = 0,03$) (tabela 2).

TABELA 2 - IDADE E PESO DE ACORDO COM OS PRINCIPAIS GRUPOS DIAGNÓSTICOS

DIAGNÓSTICO		
IDADE (meses)		
PESO (kg)		
I - Pós-operatório	55,00 (1,00 - 168,00) ^a	19,00 (2,00 - 57,00) ^e
II - Sepsis	65,00 (3,00 - 144,00) ^b	19,00 (3,10 - 47,00) ^f
III - Sistema Respiratório	10,00 (1,00 - 168,00) ^c	8,90 (2,20 - 42,00)
IV – Doenças do Sistema Nervoso Central		

Considerando-se o total de pacientes estudados, foi registrado um período de internação, em mediana, de 9 dias, variando de 2 a 45 dias; tempo de permanência na UTI de 3 dias, variando de 0 a 45 dias, e no Risco Intermediário de 3,69 dias, variando de 0 a 24 dias; tempo de ventilação mecânica de 0 dias, variando de 0 a 27 dias.

5.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DOS GRUPOS COM SUCESSO NA EVOLUÇÃO (ALTA - GRUPO A) E ÓBITO (GRUPO B)

5.2.1 Grupo A – Pacientes com Sucesso na Evolução (n = 83)

O grupo I foi constituído por 83 pacientes, sendo 52 (62,65%) do sexo masculino e 31 (37,35%) 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 83 pacientes do grupo A foram classificados nos subgrupos anteriormente descritos, de acordo com a situação clínica que motivou a internação.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO	n	%
I - Pós-operatório	14	16,87
II - Sepsis	25	30,12
III - Sistema Respiratório	22	26,50
IV - Doenças do Sistema Nervoso Central	22	26,50
Total	83	100,00

Estes pacientes apresentaram, em mediana, um tempo total de internação de dez dias, variando de 3 a 45 dias; tempo de internação na UTI de dois dias, variando de 0 a 45 dias e tempo de internação no risco intermediário também de dois dias, variando de 0 a 21 dias. O tempo de ventilação mecânica destes pacientes variou de 0 a 27 dias, com mediana de zero dias.

No momento da admissão, estes pacientes apresentavam escore PIM variando de 0,2 a 90,1%, com mediana de 2,7 %, e escore PRISM variando de 1,1 a 43,8%, com mediana de 5,1%.

5.2.2 Grupo B – Pacientes sem Sucesso na Evolução (n = 8)

O grupo II foi formado por oito pacientes, sendo 4 (50%) do sexo masculino e 4 (50%) do sexo feminino, com mediana de idade de 33 meses, variando de 1 a 144 meses, e mediana de peso de 8,6 kg, variando de 2,2 a 36 kg.

Dois pacientes (25%) pertenciam ao grupo II, dois pacientes (25%) eram do grupo III, e os demais 4 pacientes (50%) pertenciam ao grupo IV. Não houve óbitos nos pacientes do grupo pós-operatório na UTI Pediátrica/ Risco Intermediário neste período.

Estes pacientes permaneceram internados no hospital durante 10 dias em mediana, variando de 2 a 34 dias; com tempo de permanência na UTI de seis dias em mediana, variando de dois a 21 dias. No risco intermediário, estes pacientes tiveram um tempo de internação variando de zero a três dias, com mediana de zero dias. O tempo de ventilação mecânica destes pacientes foi em mediana 6 dias, variando de dois a 21 dias.

O escore PIM destes oito pacientes no momento da admissão variou de 1,3 a 85,2%, com mediana de 11,7%, enquanto o escore PRISM apresentou neste mesmo momento uma variação de 5,9 a 27,9%, com mediana de 8%.

5.3 COMPORTAMENTO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS ANALISADOS NOS GRUPOS A (ALTA) E B (ÓBITO)

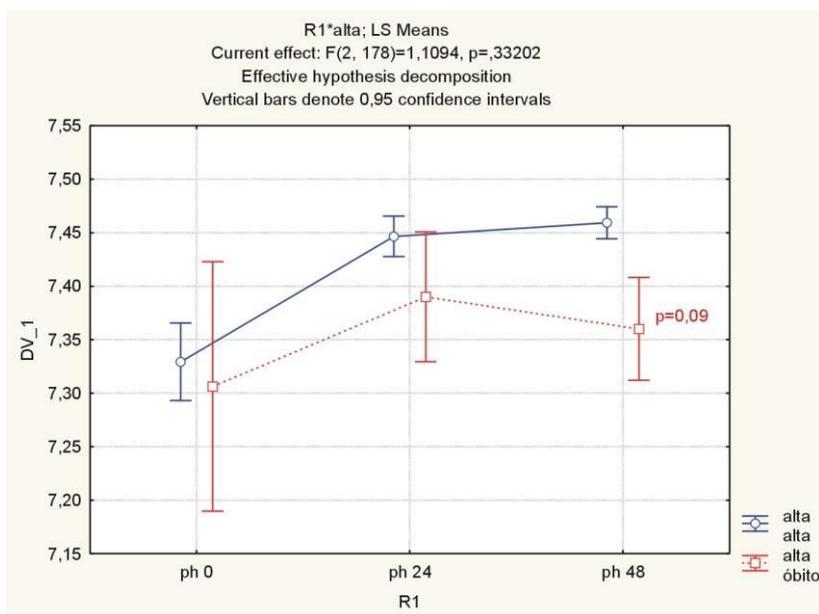
O comportamento de alguns parâmetros laboratoriais foi realizado no período estudado (desde a admissão até 48 horas após) nos grupos A (alta) e

B (óbito), com o objetivo de identificar possíveis marcadores prognósticos:

5.3.1 pH

Com relação ao pH, observa-se elevação de seus níveis séricos nos dois grupos ($p < 0,01$) no período estudado, e uma tendência à diminuição no grupo de pacientes que evoluiu para o óbito (gráfico 1).

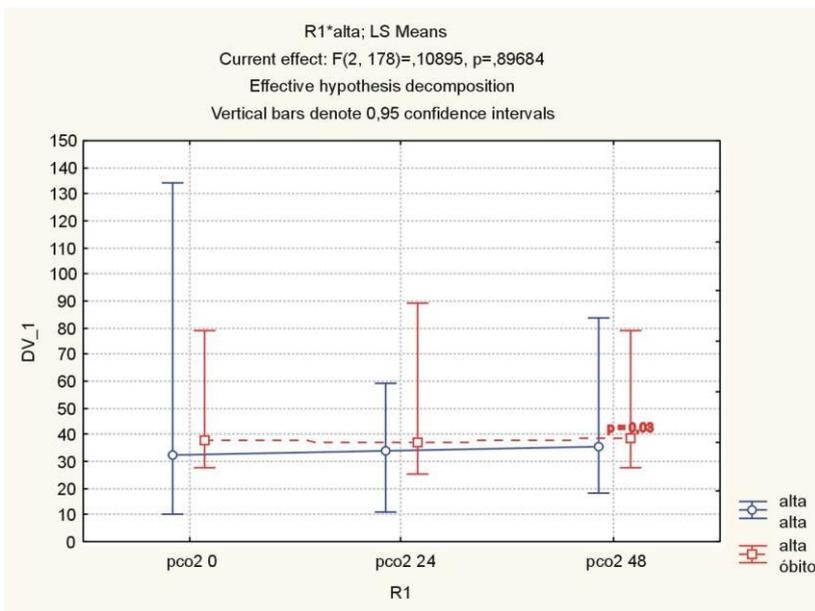
GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DO pH NOS GRUPOS A e B



5.3.2 pCO₂

Observa-se maior pCO₂ no grupo óbito com 48 horas. Não há variação estatisticamente significativa na evolução em relação aos dois grupos (gráfico 2).

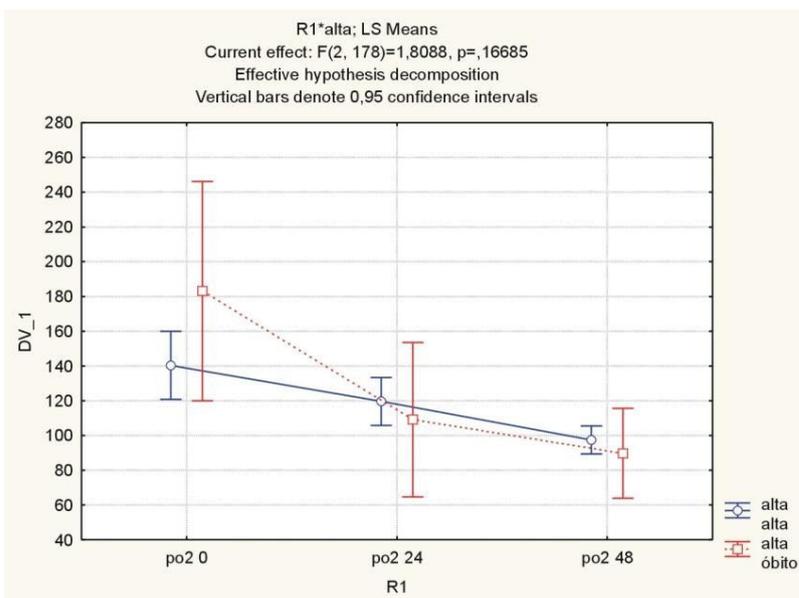
GRÁFICO 2 - VARIAÇÃO DA pCO₂ NOS GRUPOS A e B



5.3.4 pO₂

Observa-se diminuição significativa da pO₂ nos dois grupos durante a evolução, sendo mais evidente no grupo A (p = 0,001 no grupo A e p = 0,07 no grupo B) (gráfico 3).

GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DA pO₂ NOS GRUPOS A e B

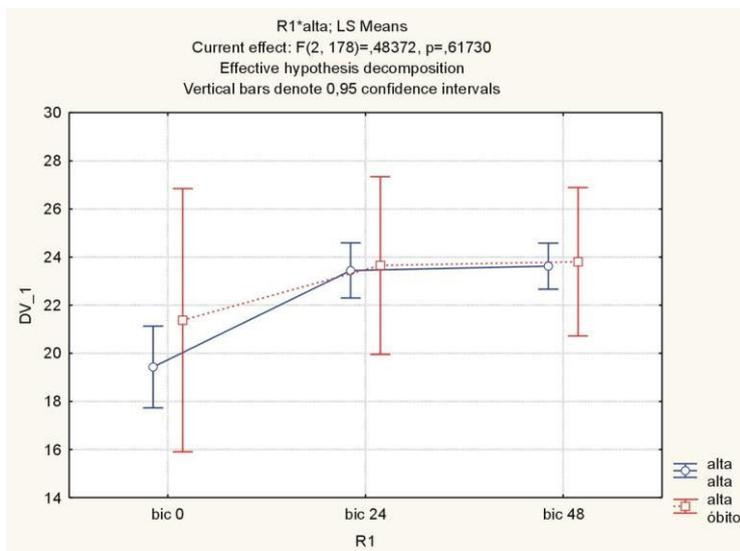


5.3.5 Bicarbonato

Pacientes do grupo B apresentavam valores maiores de bicarbonato na admissão, porém se diferença estatisticamente significativa. Nos dois grupos, nota-se

uma tendência à elevação dos valores de bicarbonato no período estudado ($p=0,06$).

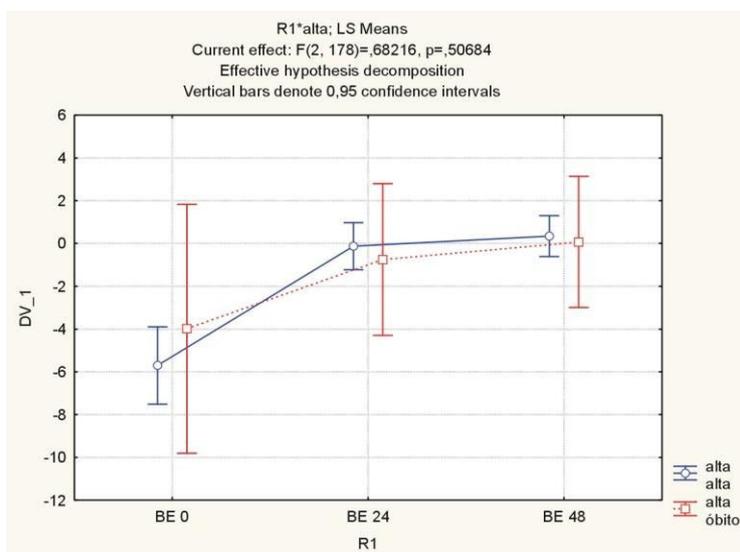
GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DO BICARBONATO NOS GRUPOS A e B



5.3.6 BE

Os valores do BE elevaram-se nos horários estudados, sendo de maneira mais significativa no grupo A ($p < 0,001$) (gráfico 5).

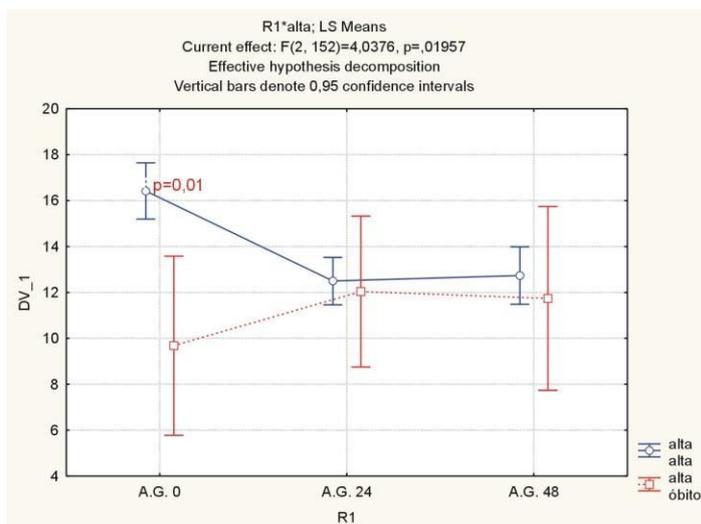
GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DO BE NOS GRUPOS A e B



5.3.7 Anion gap (AG)

Observa-se maior AG no grupo que evoluiu para alta no momento da admissão ($p = 0,01$) e diminuição significativa com 24 horas de evolução ($p = 0,03$) (gráfico 6).

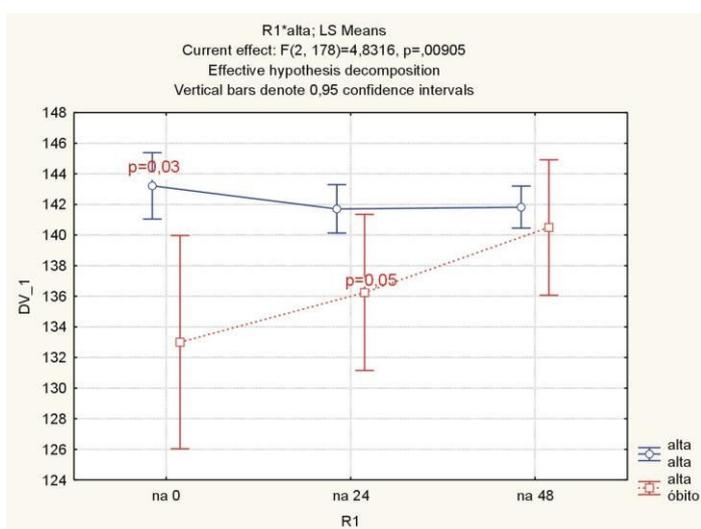
GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DO ANION GAP NOS GRUPOS A e B



5.3.8 Sódio

No momento da admissão, os pacientes do grupo A apresentaram valores de sódio maiores que os do grupo B ($p = 0,03$), nos quais se notou uma tendência à hiponatremia. Observa-se tendência à elevação progressiva dos níveis de sódio sérico no grupo que foi a óbito ($p = 0,005$).

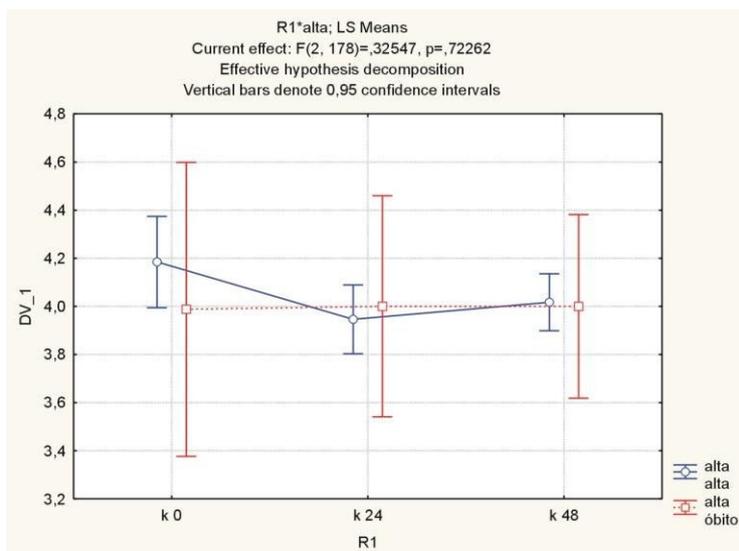
GRÁFICO 7 - VARIAÇÃO DO SÓDIO SÉRICO NOS GRUPOS A e B



5.3.9 Potássio

Não se observa diferença nos níveis de potássio entre os grupos no período estudado ($p = 0,72$) (gráfico 8).

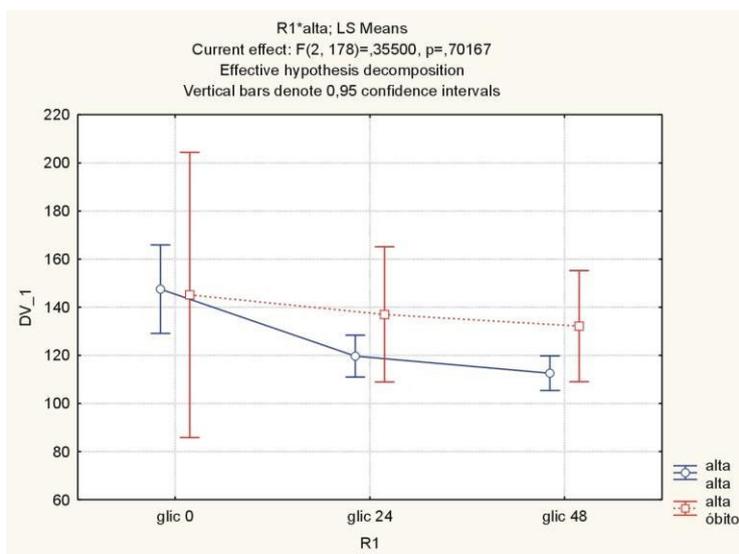
GRÁFICO 8 - VARIAÇÃO DO POTÁSSIO SÉRICO NOS GRUPOS A e B



5.3.10 Glicemia

Embora na admissão os valores de glicemia sejam semelhantes entre os grupos, observa-se entre os pacientes que foram a óbito diminuição dos valores com 24 e 48 horas de evolução ($p = 0,01$) (gráfico 9).

GRÁFICO 9 - VARIAÇÃO DA GLICEMIA NOS GRUPOS A e B

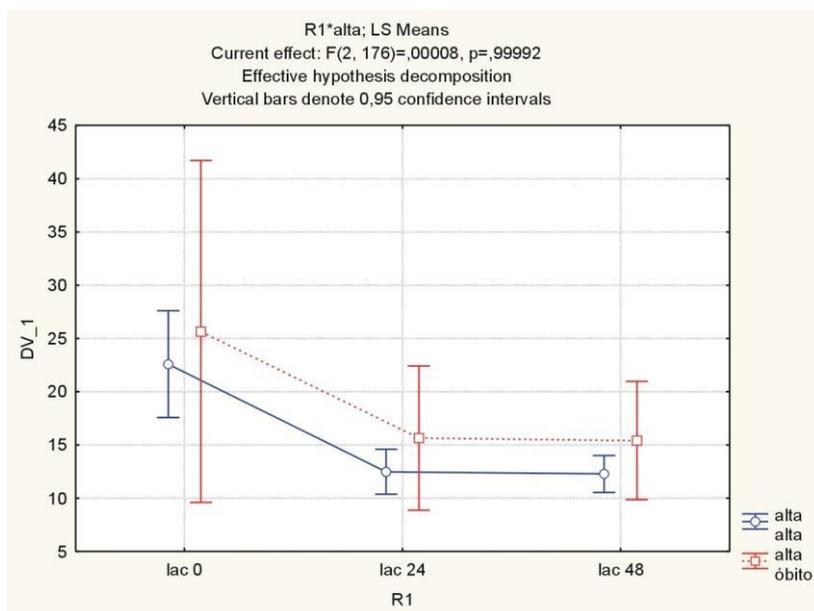


5.3.11 Lactato

No grupo A, observa-se declínio significativo nos níveis de lactato ($p <$

0,01). Com 48 horas de evolução, verifica-se que estes níveis são superiores entre os pacientes que foram a óbito, com nível de significância limítrofe ($p = 0,12$) (gráfico 10).

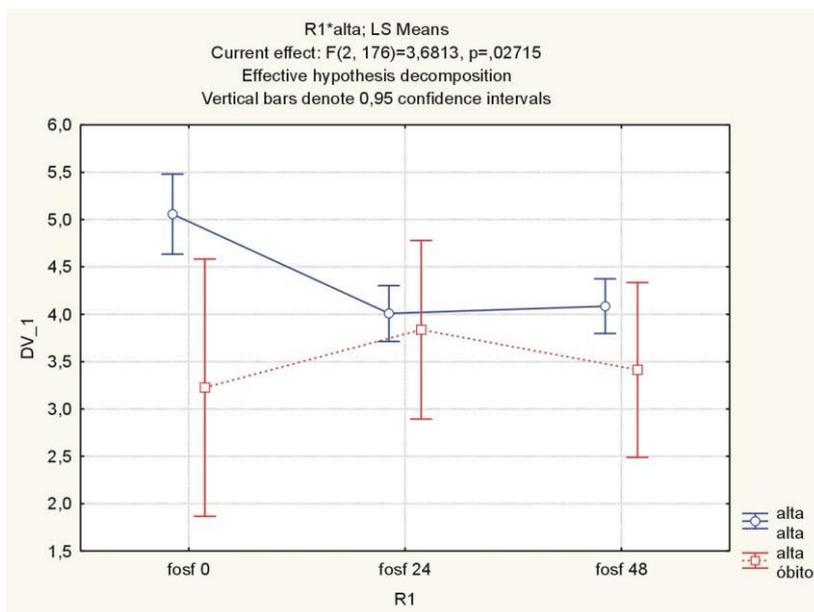
GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO NOS GRUPOS A e B



5.3.12 Fósforo

Observam-se menores níveis de fósforo sérico nos pacientes do grupo B na admissão ($p = 0,03$). Além disso, no período estudado os pacientes do grupo B não atingiram, em média, os valores considerados como de referência de normalidade (gráfico 11).

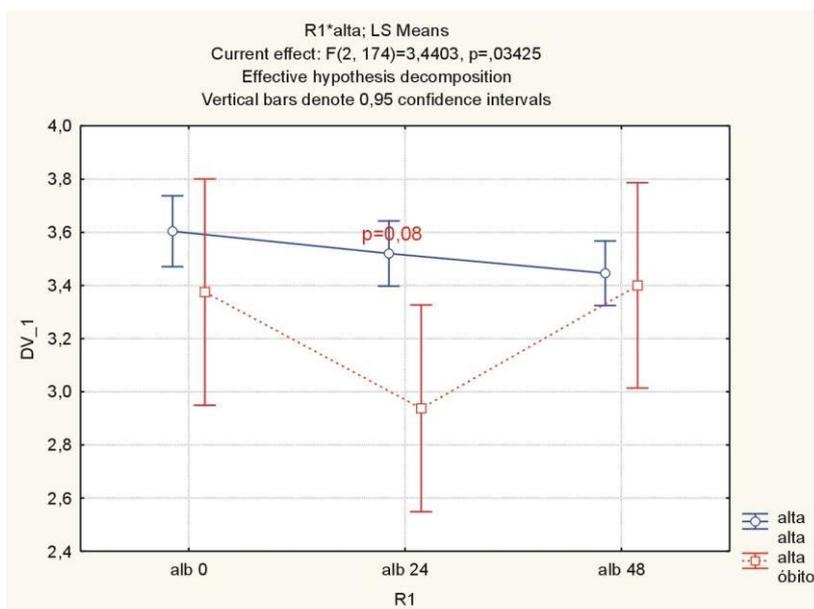
GRÁFICO 11 - VARIAÇÃO DO FÓSFORO SÉRICO NOS GRUPOS A e B



5.3.13 Albumina

Nota-se diminuição dos níveis séricos de albumina no grupo A, enquanto no grupo B verifica-se variação das medidas nos momentos estudados, embora, em mediana, estes valores estejam dentro dos limites de normalidade (gráfico 12)

GRÁFICO 12 - VARIAÇÃO DA ALBUMINA NOS GRUPOS A e B

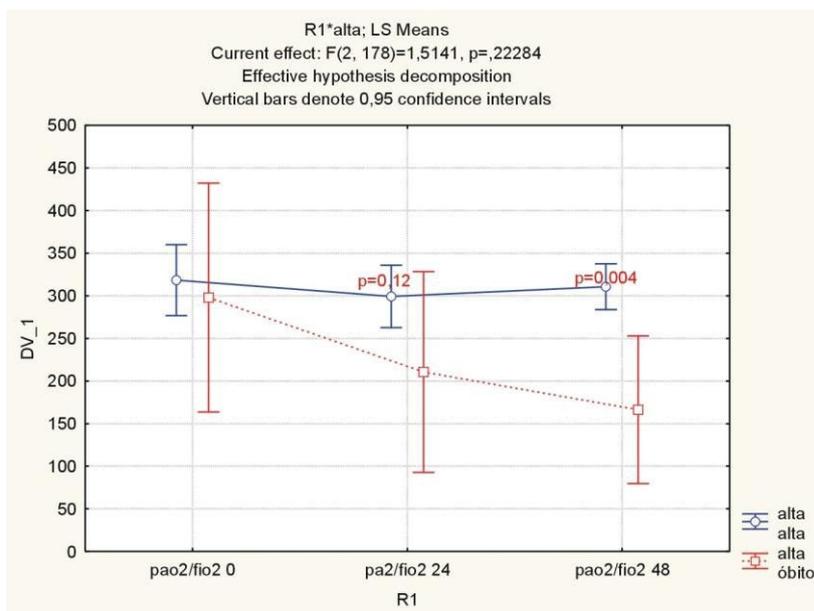


5.3.14 PO₂/FiO₂

Enquanto no grupo A não se observa variação significativa da relação

PO_2/FiO_2 , no grupo B verifica-se diminuição progressiva destes valores ($p = 0,19$). Com 48 horas de evolução, registram-se valores significativamente inferiores no grupo B (gráfico 13).

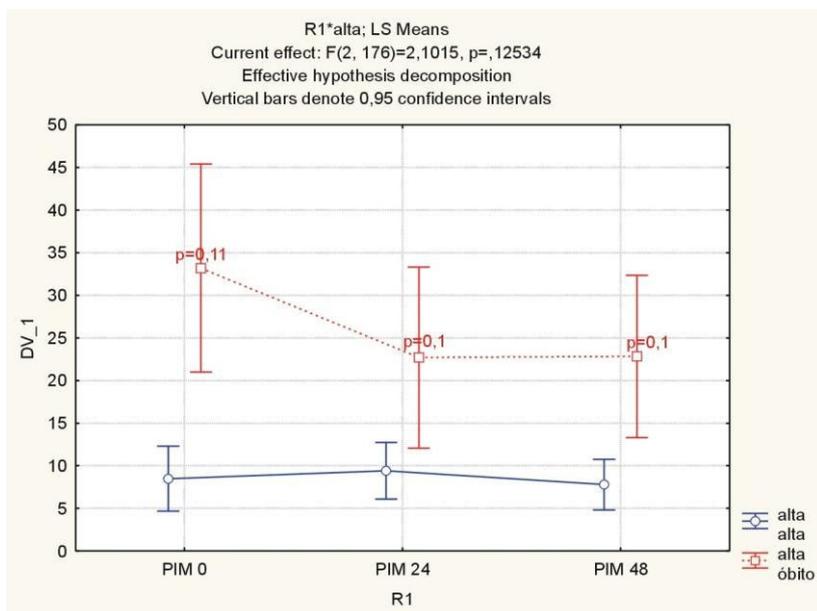
GRÁFICO 13 - VARIAÇÃO DA RELAÇÃO PO_2/FiO_2 NOS GRUPOS A e B



5.3.15 PIM

Observa-se, no grupo de pacientes que foi a óbito, valores do escore PIM superiores aos dos pacientes do grupo A, especialmente com 48 horas (gráfico 14).

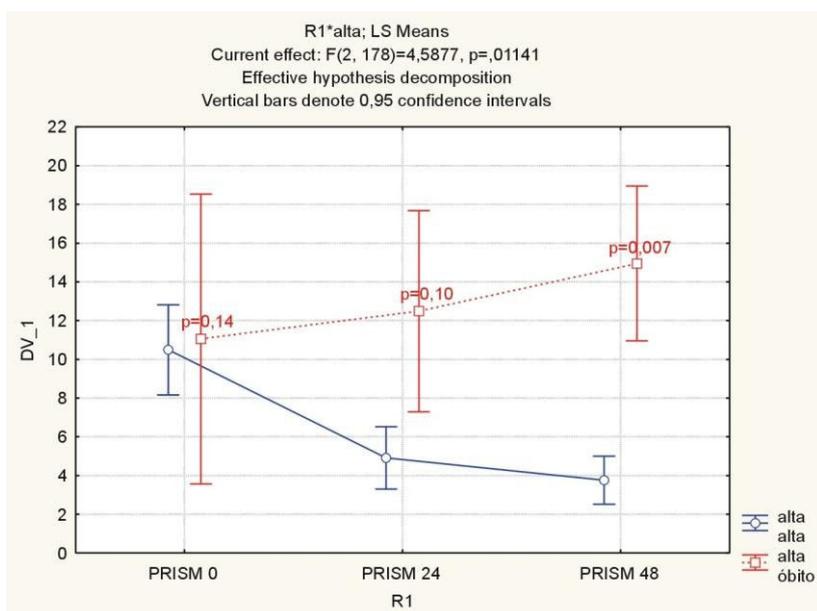
GRÁFICO 14 - VARIAÇÃO DO ESCORE PIM NOS GRUPOS A e B



5.3.16 PRISM

Enquanto no grupo A observa-se decréscimo progressivo dos valores do escore PRISM ($p < 0,01$). O inverso é notado nos pacientes do grupo B, cujos valores do escore se elevam, progressivamente, sendo significativamente superiores neste grupo com 48 horas ($p < 0,01$) (gráfico 15).

GRÁFICO 15 – VARIAÇÃO DO ESCORE PRISM NOS GRUPOS A e B

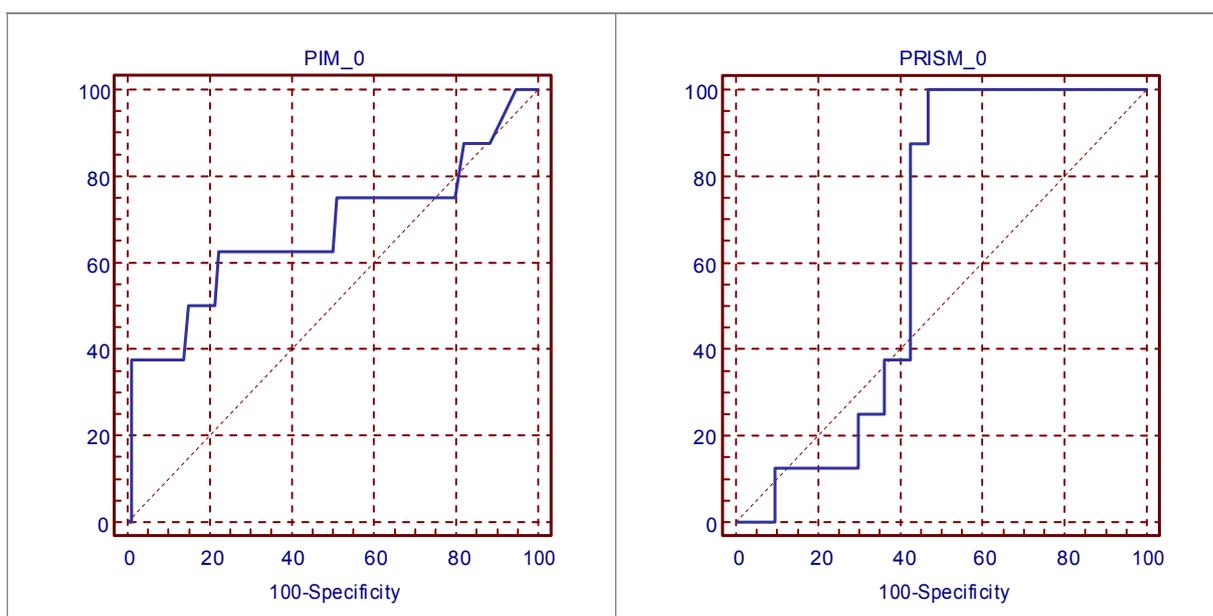


5.4 CURVAS ROC (RECEIVER OPERATOR CHARACTERISTICS)

Após ter sido estudado o comportamento de parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes, foi utilizado o modelo ROC (*Receiver Operator Characteristics*) para identificar entre as variáveis analisadas (tanto clínicas quanto laboratoriais) quais as que apresentaram maior índice de sensibilidade e especificidade como marcador prognóstico destes pacientes.

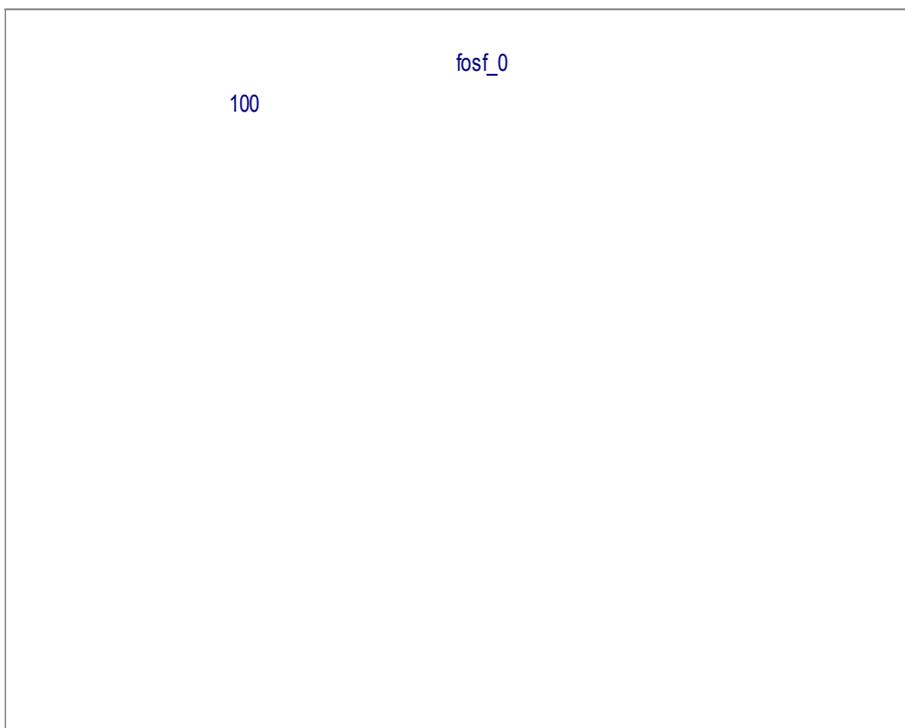
Quando analisadas as áreas sob a curva (AUC – *Area Under the Curve*), a variável clínica que apresentou a maior área no momento da admissão foi o escore PIM (AUC = 0,674) em relação ao escore PRISM (AUC = 0,632), com diferença entre as áreas sem valor significativo ($p = 0,716$)

GRÁFICO 16 - CURVAS ROC PARA AS VARIÁVEIS CLÍNICAS NO MOMENTO DA ADMISSÃO



Quando analisado isoladamente, nota-se que o fósforo no momento da admissão apresenta uma AUC = 0,876. Neste mesmo momento, apresentou uma área superior (AUC = 0,873) a dos parâmetros clínicos estudados, com diferença entre as áreas estatisticamente significativa ($p = 0,036$) em relação ao escore PRISM e semelhante ao PIM ($p = 0,06$).

GRÁFICO 17 - CURVA ROC PARA O FÓSFORO NO MOMENTO DA ADMISSÃO



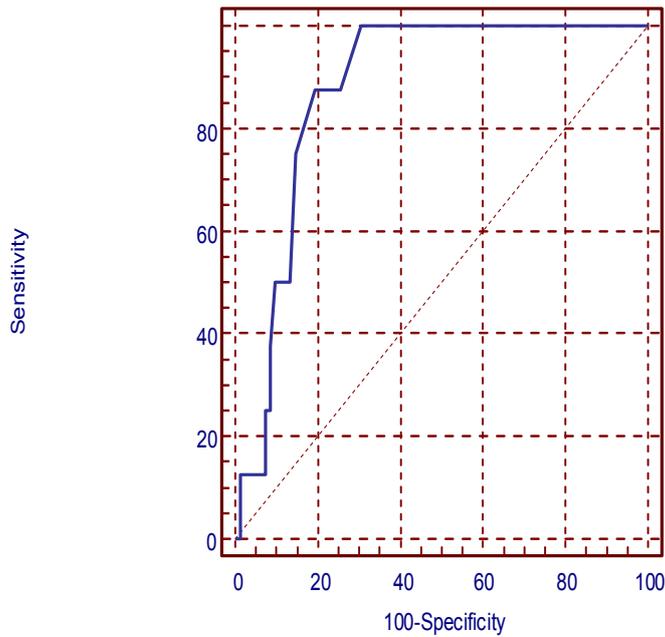
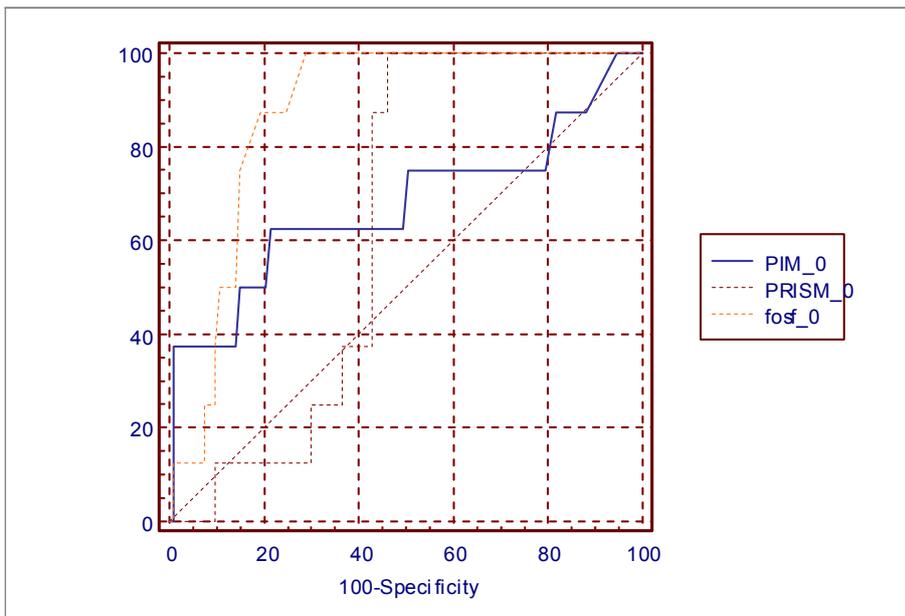
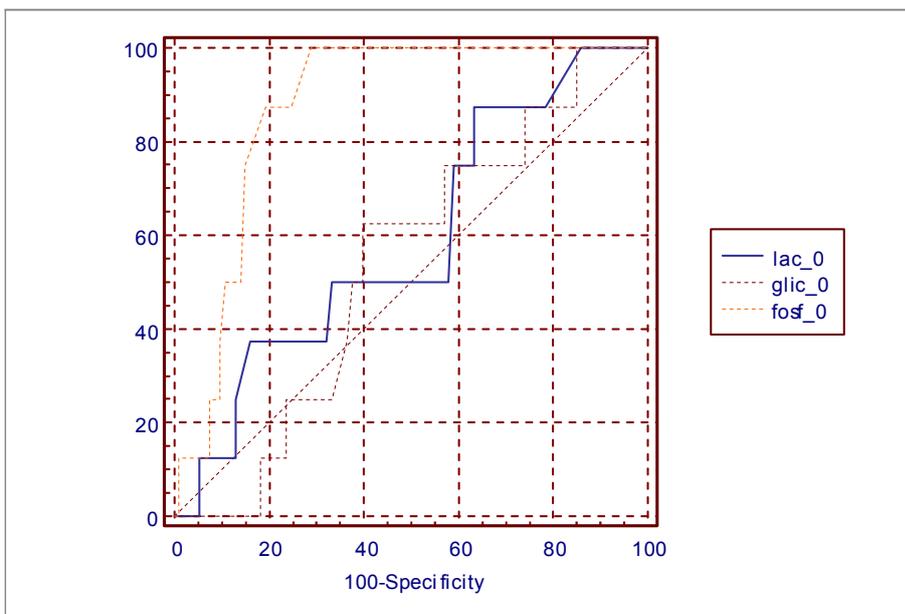


GRÁFICO 18 - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CLÍNICAS E O FÓSFORO NO MOMENTO DA ADMISSÃO



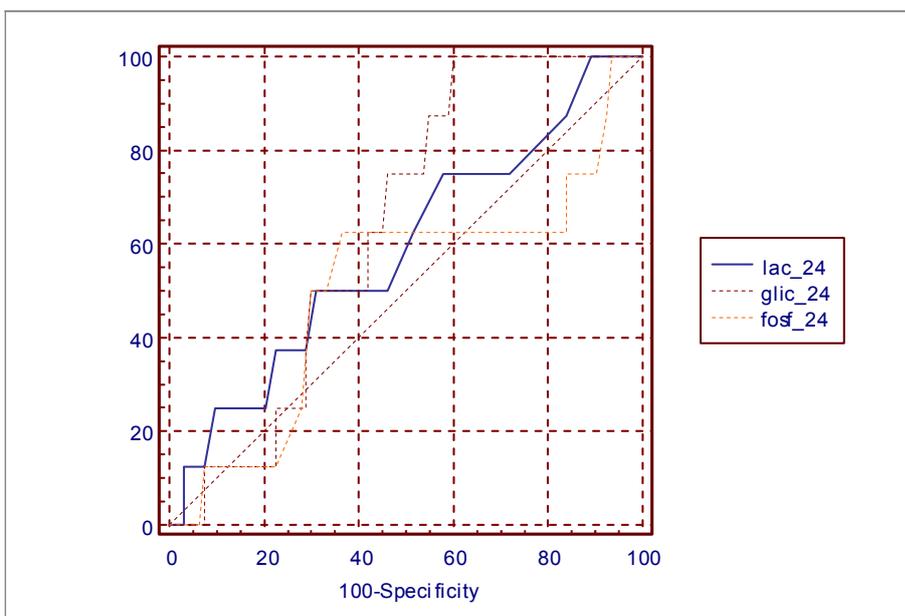
Ao se analisar a curva ROC do momento da admissão, a área do fósforo foi de 0,873, significativamente superior às áreas observadas nas avaliações do lactato (AU=0,589; $p=0,014$) e glicemia (AUC=0,538; $p=0,004$).

MOMENTO DA ADMISSÃO – CURVAS ROC



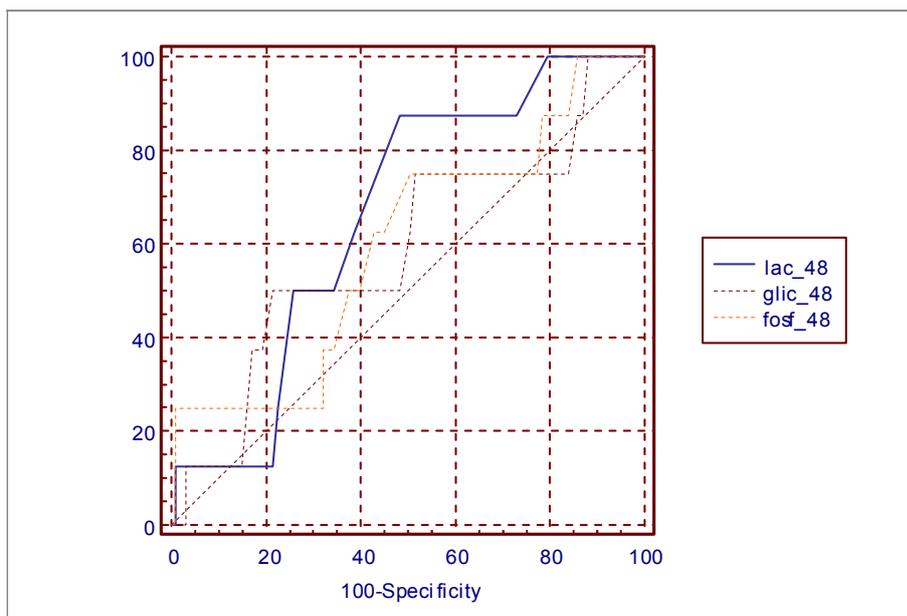
Quando analisadas estes mesmos parâmetros laboratoriais 24 horas após a admissão na Unidade, a glicemia foi a variável que apresentou a maior área (AUC=0,637) quando comparada à do lactato (AUC=0,585; $p=0,706$) e à do fósforo (AUC=0,508; $p=0,589$), com diferença entre as áreas sem diferença estatisticamente significativa.

GRÁFICO 20 - COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS LABORATORIAIS 24 HORAS APÓS A ADMISSÃO – CURVAS ROC



Após 48 horas da admissão na Unidade, o parâmetro laboratorial que apresentou a maior área foi o lactato (AUC=0,661) em relação ao fósforo (AUC=0,597; $p=0,650$) e à glicemia (AUC=0,589; $p=0,606$), com diferença entre as áreas sem diferença significativa.

GRÁFICO 21 - COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS LABORATORIAIS 48 HORAS APÓS A ADMISSÃO – CURVAS ROC



5.5 VALIDAÇÃO DO FÓSFORO COMO MARCADOR PROGNÓSTICO NO MOMENTO DA ADMISSÃO

Em uma segunda etapa, foi estudado, retrospectivamente, o perfil do fósforo sérico na admissão de 152 pacientes admitidos na UTIP e Risco Intermediário, que preencheram os mesmos critérios da etapa inicial, no período de janeiro a setembro de 2006. Foram incluídos nesta fase do estudo os pacientes com Diabetes Mellitus e Cetoacidose Diabética.

Deste segundo grupo, 67 (44%) pacientes eram do sexo feminino e 85 (56%) eram do sexo masculino, com mediana de idade de 21 meses, variando de um a 168 meses.

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o diagnóstico, como ilustra a tabela 4.

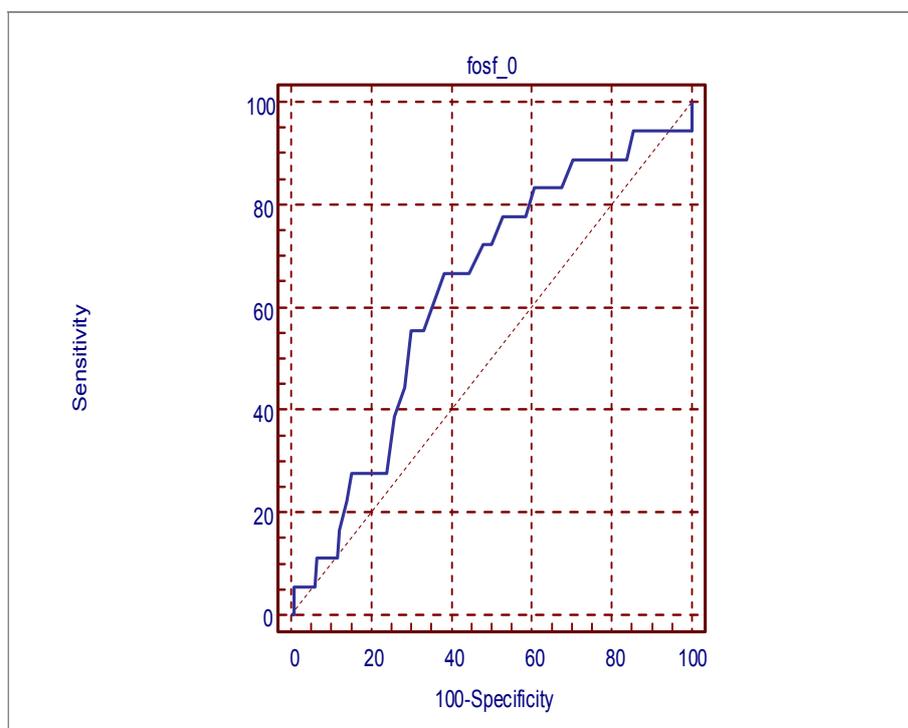
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

DIAGNOSTICOS	n	%
I - Pós-operatório	32	21
II - Sepsis/Síndromes Infecciosas	33	21,8
III - Doenças do Sistema Respiratório	48	31,6
IV - Doenças do Sistema Nervoso Central	16	10,5
V - Doenças do Sistema Cardiovascular	16	10,5
VI - Diabetes/ Cetoacidose Diabética	7	4,6
TOTAL	152	100,0

Destes pacientes, 11 (7,2%) foram a óbito e os demais 141 (92,8%) sobreviveram.

A sensibilidade e especificidade do fósforo como marcador prognóstico destes pacientes foram avaliadas por meio do modelo ROC.

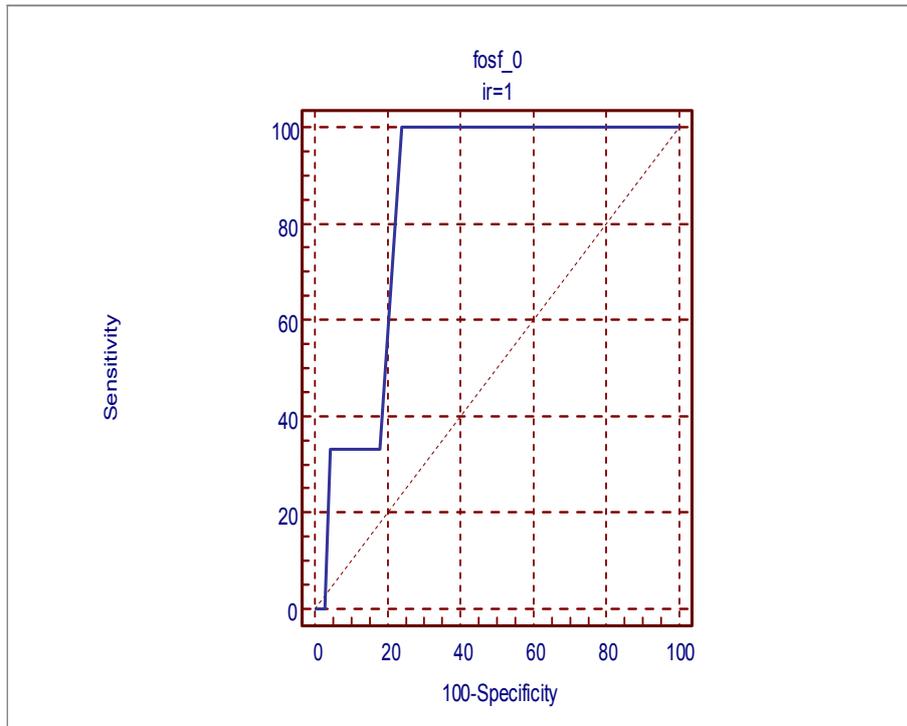
GRÁFICO 22 - CURVA ROC DOS PACIENTES NO MOMENTO DA ADMISSÃO



De uma maneira geral, a AUC para o fósforo no momento da admissão foi de 0,631 (Intervalo de Confiança 0,567 a 0,691).

A AUC dos pacientes do grupo I foi de 0,848 (IC=0,742 a 0,923).

GRÁFICO 23 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO I NO MOMENTO DA ADMISSÃO



A AUC para os pacientes do grupo II foi de 0,628 (IC=0,494 a 0,749).

GRÁFICO 24 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO II NO MOMENTO DA ADMISSÃO

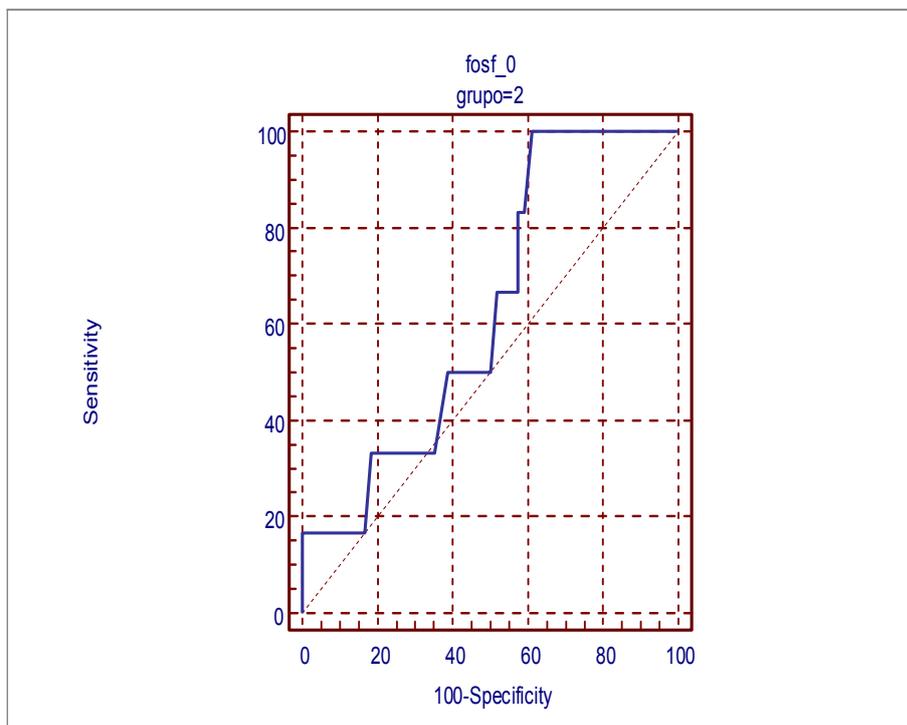


GRÁFICO 25 - MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA O FÓSFORO

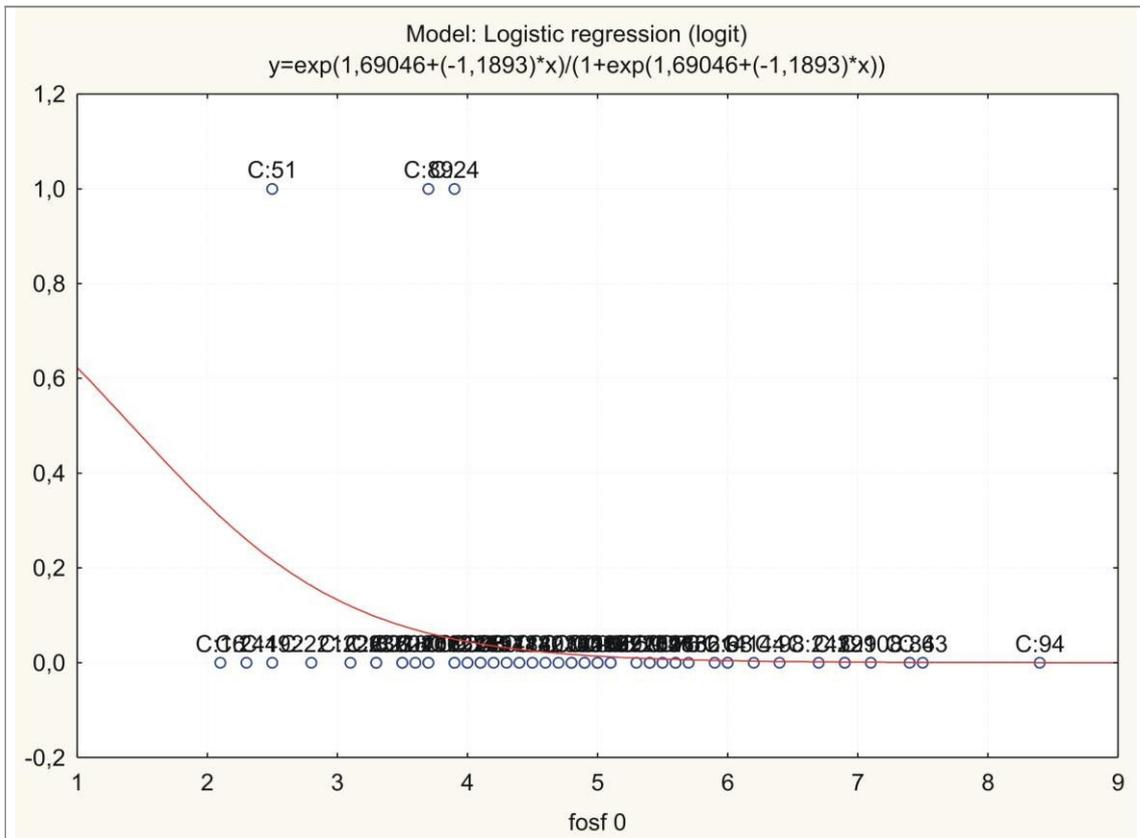
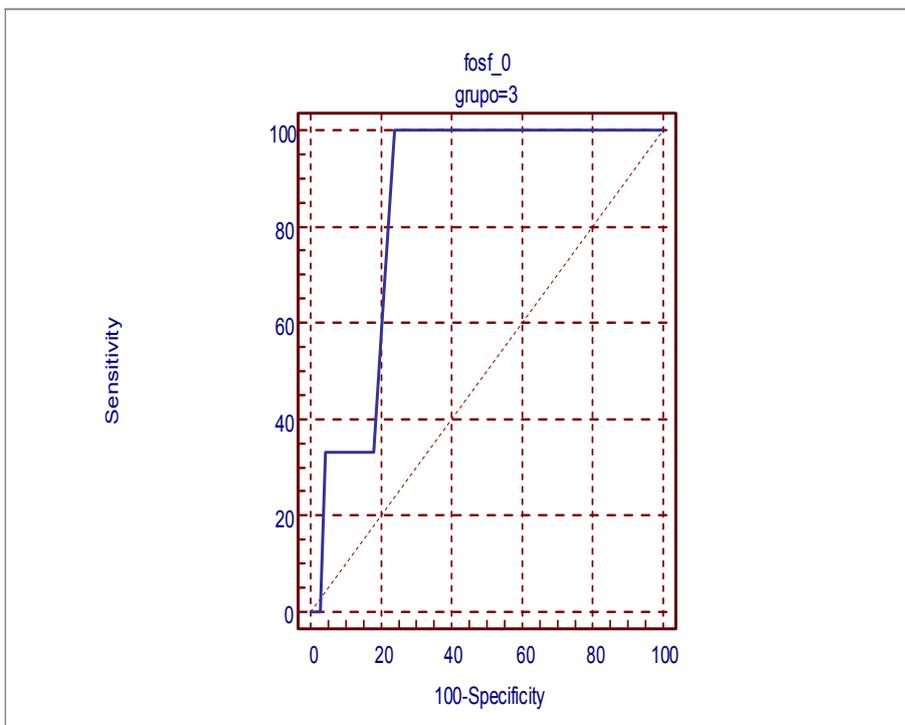
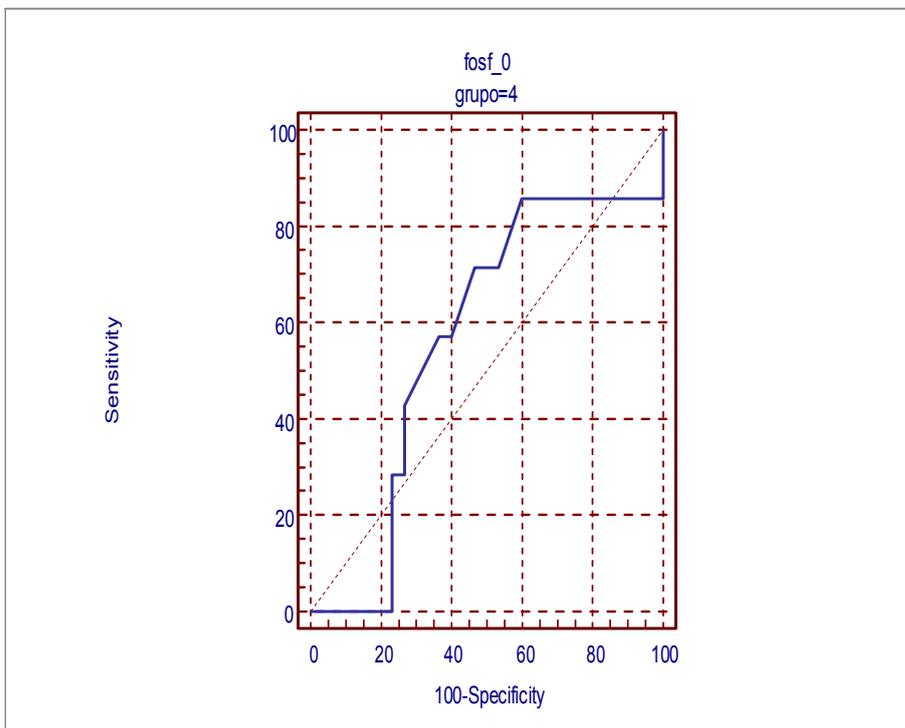


GRÁFICO 26 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO III NO MOMENTO DA ADMISSÃO



A AUC para os pacientes do grupo 3 foi de 0,848 (IC=0,742 a 0,923).

GRÁFICO 27 - CURVA ROC DOS PACIENTES DO GRUPO 4 NO MOMENTO DA ADMISSÃO



A AUC dos pacientes do grupo 4 foi de 0,562 (IC=0,392 a 0,726).

No modelo de regressão logística univariada, observa-se nesta amostra que se obtém o mesmo ponto de corte pela curva ROC na amostra da primeira etapa do estudo (gráfico 25).

6 DISCUSSÃO

A hipofosfatemia, que de acordo com o método utilizado no HC-UFPR é definida como valores séricos de fósforo inorgânico inferiores a 2,7mg/dl, esteve presente no momento da admissão nos oito pacientes (grupo B) que evoluíram a óbito na fase inicial do estudo, independente da causa que justificou a internação do paciente na UTIP. Em nenhum dos períodos avaliados (admissão, 24 e 48 horas), os pacientes do grupo B apresentaram valores séricos normais de fósforo. A hipofosfatemia apresentou maiores índices de sensibilidade e especificidade do que a hiperlactatemia e hiperglicemia, sendo assim a variável bioquímica com valor preditivo de óbito destes pacientes.

A associação entre hipofosfatemia e prognóstico desfavorável de pacientes agudamente doentes admitidos em UTIP pode ser explicada pelo fato do fósforo ser necessário para a estrutura celular (membrana e ácidos nucleicos) e funcionamento celular (geração de ATP), funcionando também como regulador do equilíbrio acidobásico, por ser um tampão urinário.

Além disso, sabe-se que a hipofosfatemia pode reduzir o débito cardíaco, aumentar a afinidade do oxigênio à hemoglobina e predispor a infecções, debilitando ainda mais o organismo e a resposta metabólica ao estresse.

A hipofosfatemia piora o prognóstico de pacientes sépticos, podendo predispor a um risco oito vezes maior de óbito (SHOR *et al.*, 2006); quando presente é sugestivo de sepse por organismos Gram negativos (RIEDLER E SCHEITLIN, 1969). Isto poderia ser explicado pela redistribuição intracelular de fósforo e pela alcalose respiratória que ocorrem nos estágios iniciais da sepsis.

Pacientes cirúrgicos internados em UTI podem apresentar hipofosfatemia, estando este dado associado a maior mortalidade (30%) e sua correção associada à melhora, principalmente da função cardíaca (ZAZZO *et al.*, 1995).

Após 24 horas da admissão, a hiperglicemia mostrou ter melhor valor prognóstico em relação à evolução desfavorável dos pacientes, quando comparada

à hipofosfatemia e hiperlactatemia. O fato de a reposição endovenosa de fósforo para correção de a hipofosfatemia ser rotina na Unidade e ainda não ser empregado o uso de insulina em situações de hiperglicemia pode ter influenciado neste resultado.

Van der Berghe *et al.*, em 2001, relataram a importância do controle rigoroso da glicemia, em valores inferiores aos usualmente empregados nas UTI, sobre a morbimortalidade dos pacientes, sugerindo o controle da glicemia com a infusão endovenosa de insulina. Neste estudo, a análise multivariada de regressão logística mostrou que a diminuição do nível glicêmico esteve mais associada com a diminuição da mortalidade do que a dose de insulina.

O tempo de permanência em hiperglicemia e os valores máximos da glicose em pacientes pediátricos estiveram relacionados independentemente com a mortalidade, segundo estudo realizado por Srinivasan *et al* em 2004, que ressaltam também que a hiperglicemia é um evento comum em crianças agudamente doentes.

A prevalência de hiperglicemia variou de 16,7% a 75% nas 942 crianças não diabéticas analisadas por Faustino e Apkon em 2005, estando associada a maior mortalidade e tempo de internação, principalmente em pacientes com glicemias maiores que 150mg/dL.

Quando analisadas as variáveis após 48 horas da admissão dos pacientes na UTIP, notou-se que a hiperlactatemia teve melhor valor prognóstico quando comparada à hipofosfatemia e à hiperglicemia.

Koliski *et al.*, em estudo prospectivo avaliando 75 pacientes pediátricos, demonstraram que pacientes que apresentaram diminuição ou normalização dos níveis séricos de lactato a partir de 24 horas da admissão apresentaram melhor sobrevivência. Hatherill *et al.*, em 2000, já referiam a hiperlactatemia no momento da admissão como fator de risco para mortalidade, o mesmo ocorrendo se os níveis séricos de lactato não normalizassem após 24 horas de tratamento.

A persistência de níveis elevados de lactato têm sido relacionada à maior morbidade e mortalidade de pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca (BASARAN *et al.*, 2006) e em pacientes internados por choque (HATHERILL *et al.*, 2003).

Dentre as variáveis clínicas, o escore PIM mostrou ter melhor valor preditivo para mortalidade do que o escore PRISM. O PIM só deve ser calculado no momento da admissão na UTIP e é de realização mais fácil, requerendo inclusive menos dados que o escore PRISM, fato que corrobora ainda mais para sua aplicação rotineira em UTIP.

Tibby *et al.*, em 2002, comparando escores clínicos pediátricos, sugerem que o PIM oferece vantagens em relação aos escores PRISM e PRISM II, ressaltando também a facilidade do cálculo do escore. Ozer *et al.*, em 2004, encontraram resultados semelhantes, favoráveis ao uso do escore PIM, principalmente em países onde doenças crônicas pré-existentes são comuns nos pacientes internados, o que é a realidade do nosso serviço. O escore PIM apresentou melhor valor preditivo momento da admissão na UTIP no estudo de GARCIA SANZ *et al.*, em 2002.

Na segunda fase do estudo, notou-se que a hipofosfatemia apresentou melhor valor preditivo de mau prognóstico em pacientes admitidos por patologias do sistema respiratório.

Estes pacientes podem ter evoluções desfavoráveis na vigência de hipofosfatemia, uma vez que a manutenção de níveis séricos adequados de fósforo é importante para manter a contratilidade da musculatura esquelética, em especial da musculatura respiratória (diafragma e músculos intercostais), sendo assim fundamental na compensação de quadros de insuficiência respiratória aguda.

A diminuição no substrato de energia celular que ocorre em vigência de hipofosfatemia favorece a disfunção da musculatura respiratória, agravando os sintomas de insuficiência respiratória aguda e, por vezes, levando à necessidade de ventilação mecânica. Se não houver correção do distúrbio do fósforo, pacientes submetidos à ventilação mecânica podem apresentar dificuldade no desmame.

Pacientes com patologias do sistema respiratório foram os que mais frequentemente necessitaram de internação na UTI, e nota-se que neste grupo o valor preditivo do fósforo foi o mais significativo. A hipofosfatemia pode ser acentuada por situações de alcalose respiratória, comum em quadros de insuficiência respiratória aguda. Além disso, na terapêutica destas patologias, são frequentemente utilizadas drogas como corticosteroides e β 2-agonistas, que por sua ação colinérgica causam desvio intracelular do fósforo, agravando a hipofosfatemia.

Há ainda uma escassez de artigos mostrando a necessidade e a importância das dosagens seriadas de fósforo em pacientes agudamente doentes, principalmente na faixa etária pediátrica.

Souza De Menezes *et al.*, em um estudo retrospectivo de 32 pacientes, mostram a associação entre hipofosfatemia e a morbimortalidade de pacientes pediátricos internados em UTI, independente da causa que motivou a internação ou da terapêutica utilizada.

Estes mesmos autores, em artigo prévio de revisão, salientam a importância do fósforo nas funções orgânicas e sugere que a dosagem sérica de fósforo deva ser feita de rotina em UTI, da mesma maneira que outros íons são avaliados (sódio, potássio e cálcio).

Ruiz Magro *et al.*, analisando retrospectivamente 360 pacientes admitidos em uma UTIP, referem incidência de 7,9% de hipofosfatemia no momento da admissão, porém nos pacientes que foram a óbito, o distúrbio presente foi a hiperfosfatemia. Estes autores associam a presença de hiperglicemia e/ou hipermagnesemia no momento da admissão à evolução desfavorável.

O desenho do presente estudo, por ser prospectivo e observacional, permite uma melhor análise da importância da hipofosfatemia como marcador prognóstico de óbito dos pacientes estudados. Um aspecto negativo é que não foram detalhadas, no protocolo de coleta de dados dos pacientes, todas as medicações utilizadas e suas possíveis interferências nos níveis séricos de fósforo. Sabe-se apenas

que todos os pacientes que apresentaram valores de fósforo inferiores a 2,7mg/dL receberam reposição endovenosa de fosfato de potássio.

Outro aspecto que merece análise com maior profundidade é a influência da hiperglicemia nas crianças com evolução desfavorável nesta amostra, visto que a insulina para reverter este distúrbio não é utilizada de forma rotineira no serviço.

Nos últimos anos, a hiperglicemia e a hiperlactatemia têm sido citadas como marcadores de gravidade e de má evolução clínica de pacientes agudamente doentes. Porém, estas variáveis possuem maior valor quando seus níveis séricos são avaliados evolutivamente durante o período de internação do paciente admitido na UTI. A grande busca tem sido de um marcador que possa ser utilizado como sinal de alerta de mau prognóstico, de forma mais precoce e com o melhor valor preditivo possível.

A hipofosfatemia esteve presente em todos os pacientes que foram a óbito, independente do motivo de internação na UTI Pediátrica ou da reposição exógena de fósforo instituída para estes pacientes. Em todos os momentos do estudo (admissão, 24 e 48 horas após), a hipofosfatemia foi um marcador prognóstico de mortalidade dos pacientes estudados, principalmente na admissão.

Infelizmente, poucos serviços dosam rotineiramente o fósforo sérico e tampouco corrigem este distúrbio metabólico, variável de grande importância na avaliação do prognóstico de crianças agudamente doentes admitidas em UTIP.

7 CONCLUSÃO

1. A hipofosfatemia demonstrou ser um bom marcador prognóstico de evolução desfavorável em pacientes agudamente doentes admitidos em UTIP, principalmente na admissão.
2. Os pacientes que foram a óbito, em nenhum dos momentos de avaliação conseguiram atingir valores normais de fósforo sérico, mesmo sob reposição de fósforo exógeno por via endovenosa, enquanto que aqueles que sobreviveram não apresentaram valores de fósforo inorgânico abaixo do limite inferior da normalidade no período estudado.
3. A hipofosfatemia apresentou melhor valor preditivo em pacientes com patologias do Sistema Respiratório.
5. A hiperglicemia também evidenciou ser preditivo de mau prognóstico nestes pacientes, principalmente quando persistente 24 horas após a internação.
6. O escore clínico PIM mostrou ter melhor valor preditivo de óbito do que o PRISM.

REFERÊNCIAS

- AMANZADEH, J.; REILLY, R. F. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. **Nat Clin Pract Nephrol**, v.2, n.3, p.136-48. Mar. 2006.
- BASARAN, M.; SEVER, K. *et al.* Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v.20, n.1, p.43-7, Feb. 2006.
- BENITO RUIZ, J. *et al.* Sick cell syndrome in a burned patient. **Burns**, v.16, n.4, p.309-12, Aug. 1990.
- BRANCO, R. G. *et al.* Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. **Pediatr Crit Care Med**, v.6, n.4, 2005.
- BUGG, N. C.; JONES, J. A. Hypophosphataemia: Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. **Anaesthesia**, v.53, n.9, p.895-902, Sep. 1998.
- CAT, I. *et al.* Syndrome of cellular agony – Biochemical characterization. **Helvetica Paediatrica Acta**, v.24, p.493-496, 1969.
- CAI, L. *et al.* Hyperglycemia-Induced Apoptosis in Mouse Myocardium. **Diabetes**, v.51, p.1938-1948, 2002.
- CERIELLO, A. *et al.* Acute Hyperglycemia Induces Nitrotyrosine Formation and Apoptosis in Perfused Heart From Rat. **Diabetes**, v.51, p.1076-1082, 2002.
- COCHRAN, A. *et al.* Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. **J Trauma**, v.55, n.6, p.1035-8, Dec. 2003.
- FAUSTINO, E. V.; APKON, M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. **J Pediatr**, v.146, n.1, p.30-4, Jan. 2005.
- FIACCADORI, E. *et al.* Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and periphereal muscles of patients with respiratory failure due to COPD. **Chest**, v.105, p.1392-1398, 1994.
- GARCÍA SANZ, C. *et al.* Valor pronóstico de la puntuación PIM (índice pediátrico de mortalidad) y del ácido láctico en niños críticamente enfermos. **An Esp Pediatr**, v.57, n.5, p.394-400, 2002.
- GUGLIELMINOTTI, J. *et al.* Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: evidence for the sick cell syndrome? **Crit Care Med**, v.30, n.5, p.1051-5, May 2002.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HAGLIN, L. *et al.* High Prevalence of Hypophosphatemia amongst patients with infectious diseases. **Journal of Intensive Care**, v.246, n.1, p.45-52, July 1999.

HATHERILL, M. *et al.* Early hyperlactataemia in critically ill children. **Intensive Care Med**, v.26, n.3, p.314-8, Mar. 2000.

HATHERILL, M. *et al.* Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. **Intensive Care Med**, v.29, n.2, p.286-91, Feb. 2003.

HEAMES, R. M.; COPE, R. A. Hypophosphataemia causing profound cardiac failure after cardiac surgery. **Anaesthesia**, v.61, n.12, p.1211-3, Dec. 2006.

JAMES, J. *et al.* Lactate is an unreliable a indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. **The Lancet**, v.354, p.505-508, 1999.

KOLISKI, A. *et al.* Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças agudamente doentes. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.81, p.287-92, 2005.

LEVRAUT, J. *et al.* Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. **Crit Care Med**, v.31, n.3, 2003.

MANARY, M. J. *et al.* Hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. **The Journal of Pediatrics**, v.133, n.6, p.789-791, Dec. 1998.

MARTHA, V. F. *et al.* Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. **J Pediatr**, v.81, n.3, p.259-264, 2005.

MILLER, D. W. *et al.* Hypophosphatemia in the Emergency Department Therapeutics. **American Journal of Emergency Medicine**, v.18, n.4, Jul. 2000.

MIZOCK, B. A.; FALK, J. L. Lactic acidosis in critical illness. **Crit Care Med**, v.20, n.1, p.80-93, Jan. 1992.

MONTORI, V.M. *et al.* Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. **JAMA**, v.288, n.17, 2167-9, Nov. 2002.

OZER, E. A.; KIZILGUNESLER, A. *et al.* The Comparison of PRISM and PIM scoring systems for mortality risk in infantile intensive care. **J Tropic Pediatr**, v.50, n.6, p.334-8, Dec. 2004

POLDERMAN, K.H. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. **J Neurosurg**, v.94, p.853-8, 2001.

POLLACK, M. M. *et al.* Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. **JAMA**, v.272, p.941-6, 1994.

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

POLLACK, M. M. *et al.* Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Crit Care Med**, v.16, n.11, p.1110-6, Nov. 1988.

RIEDLER, G. F.; SCHEITLIN, W. A. Hypophosphataemia in septicaemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. **Br Med J**, v.1, n.5646, p.753-6, Mar. 1969.

ROSEN, GH *et al.* Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. **Crit Care Med**, v.23, n.7, p.1204-10, Jul. 1995.

RUIZ MAGRO, P *et al.* Metabolic changes in critically ill children. **An Esp Pediatr**, v.51, n.2, p.143-8, Aug. 1999.

SHANN, F *et al.* Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. **Intensive Care Med**, v.23, n.2, p.201-7, Feb. 1997.

SHOR, R.; HALABE, A. *et al.* Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. **Ann Clin Lab Sci**, v.36, n.1, p.67-72, Winter 2006.

SLATER, A *et al.* PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. **Intensive Care Med**, v.29, n.2, p.278-85, Feb. 2003.

SOUZA DE MENEZES, F. *et al.* Hypophosphatemia in Critically Ill Children. **Rev. Hosp. Clín. Med. S. Paulo**, v.59, n.5, p.306-311, 2004.

SOUZA DE MENEZES, F. *et al.* Hypophosphatemia in Children Hospitalized Within an Intensive Care Unit. **Journal of Intensive Care Medicine**, v.21, n.4, 2006.

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.

SUBRAMANIAN, R.; KHARDORI, R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. **Medicine** (Baltimore), v.79, n.1, p.1-8, Jan. 2000.

TIBBY, S. M.; TAYLOR, D.; FESTA, M. *et al.* A comparison of three scoring systems for mortality risk among retrieved intensive care patients. **Arch Dis Child**, v.87, n.5, p.421-5, Nov. 2002.

THOMAS, C.; FOURVER, F. Hypophosphémies en Réanimation. **Réanimation**, v.12, p.280-87, 2003.

VAN DER BERGHE, G. *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. **N Engl J Med**, v.345, n.19, p.1359-67, Nov. 2001.

VACHHARAJANI, T. J. Hyponatremia in critically ill patients. **J Intensive Care Med**, v.18, n.1, p.3-8, Jan./Feb. 2003.

WELLS, M. *et al.* 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.

[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.

[ZAZZO, J. F.](#); [TROCHÉ, G.](#); [RUEL, P.](#); [MAINTENANT, J.](#) High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. **Intensive Care Med**, v.21, n.10, p.826-31, Oct. 1995.

ANEXOS

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

Curitiba, 11 de março de 2005.

1

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

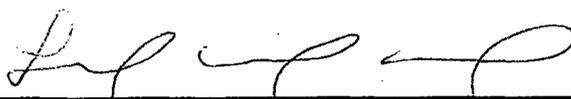
Senhor (a) Coordenador (a),

Encaminho para apreciação e análise pelo C.E.P. – H.C. / UFPR, o projeto de pesquisa intitulado **“Hipofosfatemia como marcador prognóstico de crianças gravemente doentes admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica”** de minha autoria.

Informo que o referido projeto foi aprovado pelo Chefe do Departamento de Pediatria e registrado no BANPESQ sob o nº 2005016335.

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

Atenciosamente,



Nome do pesquisador: Lygia Maria Coimbra de Manuel
Nº Conselho Regional de Medicina: 19255 - PR

ANEXO 2
PIM E PRISM

PIM E PRISM

O cálculo do 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 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. $FO_2(l)$ (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.

Através desse modelo é medida a severidade 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 PIM, neste estudo, foi utilizado na admissão do paciente na UTIP e após vinte e quatro horas da admissão.

PRISM (POLLACK et al., 1988)

O 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 admissão 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. PaO₂/ FIO₂ (mmHg): 200 - 300 (2), <200 (3), outros valores = 0.
6. PaCO₂ (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: >3,5 mg/dl (6), >60 micromol/l(6), outros valores = 0.
9. Cálcio: <7,0 mg/dl (6), 7-8 mg/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:

$$\text{Logit} = (0,207 \cdot \text{PRISM} - (0,005 \cdot (\text{age in months})) - 0,433 \cdot 1(\text{if postoperative}) - 4,782$$

$$\text{Predicted Death Rate} = \text{elogit} / (1 + \text{elogit})$$

A PaO₂/FIO₂, não pode ser precisada em casos de pacientes com shunts intracardíacos ou insuficiência respiratória crônica.

A PaCO₂, 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 DO 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: _____

pCO₂: _____ K: _____pO₂: _____ Cl: _____

Bic: _____ Ca: _____

BE: _____ Glic: _____

Anion Gap: _____ Lac: _____

Bilir: _____

METABÓLICOS:

Uréia: _____

Creatinina: _____

Fósforo: _____

Magnésio: _____

Albumina: _____

DADOS CLÍNICOS:

P.A. Sistólica:

P.A. Diastólica: _____

FC: _____

FR: _____

PaO₂/FiO₂: _____

Pupilas: _____

Em Ventilação Mecânica: _____

PIM: **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 ₂ (a)	mmHg	35,00-48,00	1 mês - 11 meses: 34,10 ± 1,90 1 ano - 9 anos: 35,30 ± 1,20 10 anos - 19 anos: 37,30 ± 1,40	32,00-45,00
pO ₂ (a)	mmHg		1 mês - 11 meses: 85,00 ± 4,00 1 ano - 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 ₂ (a)	%		95,00-99,00	
cK ⁺ (aP)	mmol/l		3,50-5,50	
cNa ⁺ (aP)	mmol/l		136,00-146,00	
cCa ⁺⁺ (aP)	mg/dl		4,61-5,17	
cCl ⁻ (aP)	mmol/l		98,00-106,00	
cGlu (jejum)	mg/dl		70,00-105,00	
cLac(Ap)	mg/dl		4,50-14,40	
p _x	mmHg		32,00-43,00	
p50(a)	mmHg		24,00-28,00	
cHCO ₃ ⁻ (aP)	mmol/l		22,00-26,00	
Q _x			≈ 1,00	
FShunt	%		< 15,00	
pO ₂ (a)/FO ₂ (l)	mmHg		> 350,00	
pO ₂ (a/A)	%		> 75,00	
pO ₂ (A-a)	mmHg		5,00 - 15,00	
RI	%		10 - 37	
pO ₂ (A)	mmHg		[FO ₂ (l) 21,00% - 100,00%] 99,00-660,00	
ctO ₂	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 Creatinina Albumina	mg/dl ver		2,70-4,50	

FONTE: SIH – HC - UFPR

ANEXO 5
MODELO DE RELATÓRIO IMPRESSO DA GASOMETRIA

MODELO DE RELATÓRIO IMPRESSO DA GASOMETRIA

RADIOMETER SÉRIE ABL700			
ABL735		15:35 2006-01-26	
REL. DO PACIENTE	Seringa - S 195uL	Amostra #	14591
<hr/>			
Identificação			
ID Paciente	larissa		
Sobrinome			
Tipo da amostra	Arterial		
temp	37,0 °C		
F _{O₂} (I)	100,0 %		
Nota do Paciente			
Departamento			
<hr/>			
Valores de Gases Sanguíneos			
pH(T)	7,466		
pCO ₂ (T)	34,7	mmHg	
pO ₂ (T)	95,3	mmHg	
pH(st) _c	7,423		
Estado Ácido-Base			
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	24,7	mmol/L	
cHCO ₃ ⁻ (P,st) _c	25,9	mmol/L	
cBase(Ecf) _c	1,3	mmol/L	
cBase(E) _c	1,6	mmol/L	
Anion Gap _c	7,7	mmol/L	
AnionGap,K ⁺ _c	12,1	mmol/L	
Valores de Oximetria			
ctHb	10,7	g/dL	
Hct _c	32,9	%	
sO ₂	97,9	%	
F _{O₂} Hb	95,0	%	
F _H Hb	2,0	%	
F _{CO} Hb	2,1	%	
F _{Meth} Hb	0,9	%	
F _{Hc} F	43	%	
Estado de oxigenação			
pO ₂ (A, T) _e	600,2	mmHg	
pO ₂ (A-a, T) _e	504,9	mmHg	
pO ₂ (a/A, T) _e	15,9	%	
F _{Shunt} (T) _e	25,6	%	
RI(T) _e	%	
pO ₂ (a, T)/F _{O₂} (I) _c	95,3	mmHg	
ctO _{2c}	14,4	mL/dL	
SO _{2c}	14,4	mL/dL	
ctCO ₂ (B) _c	50,3	mL/dL	
ctCO ₂ (P) _c	57,7	mL/dL	
p50(T) _c	21,37	mmHg	
pO ₂ (x) _c	26,6	mmHg	
ctO ₂ (X) _c	2,5	mL/dL	
Qx _c	2,0		
Valores de Eletrólitos			
cNa ⁺	134*	mmol/L	
cK ⁺	4,4	mmol/L	
cCl ⁻	101	mmol/L	
cCa ²⁺	4,51	mg/dL	
mOsm _c	273,9	mmol/kg	
Valores de Metabólitos			
cGlu	120	mg/dL	
cLac	1,4	mmol/L	
ctBil	0,8	mg/dL	