

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Escola de Enfermagem

**FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinária (RBPu)**

Cristina Satoko Mizoi Hokama

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria de Fátima Fernandes Vattimo

Linha de Pesquisa: Tecnologia na Saúde do Adulto

São Paulo

2004

Dedicatória

Ao ***Newton Issao Hokama*** e ***Vivian Akina Hokama***, pelo apoio e pela
compreensão.

Agradecimentos

À Prof^a Dr^a **Maria de Fátima Fernandes Vattimo**, orientadora e amiga.

À **Anna Margherita G. T. Bork**, Diretora da Prática Assistencial do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo apoio e incentivo.

Ao Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial ao Dr **Marcelo Wood Faulhaber, Leonardo Paiva e Telma Cristina Araújo**, pelo apoio, pela parceria e pela colaboração na pesquisa.

Às enfermeiras da Pesquisa Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, **Iria Ruriko Okano e Regina Mayumi Utiyama**, pelas palavras de incentivo, apoio e carinho.

Às enfermeiras **Deise Aparecida Carminate e Auriceli da Silva Souza** pela dedicação e pelo auxílio na coleta de dados.

Ao **Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein**, em especial ao **Dr Oscar Pavão dos Santos**, pela autorização e pelo apoio na coleta de dados da pesquisa.

Agradecimentos ao **Dr Nelson Hamerschlak**, pelo apoio no patrocínio da pesquisa.

Agradecimentos ao ***Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein***, pelo patrocínio da pesquisa.

Lista de Figuras

Figura 1. Características demográficas dos pacientes (gênero, distribuição de faixa etária, causa da internação e procedência) (n=100). São Paulo, 2003.....	37
Figura 2. Análise da curva ROC da proteína carreadora do retinol urinária (RBPu) (n=100). São Paulo, 2003.	53

Lista de Tabelas

Tabela 1. Risco de mortalidade segundo APACHE II. (<i>Knaus, 1985</i>)	29
Tabela 2. Categorias diagnósticas, clínicas ou cirúrgicas, por sistema, da amostra do estudo (n=100). São Paulo, 2003.	39
Tabela 3. Antecedentes clínicos da amostra do estudo (n=100). São Paulo, 2003.....	40
Tabela 4. Classes de medicamentos em uso pelos pacientes nos cinco dias que antecederam a internação (n=100). São Paulo, 2003.....	40
Tabela 5. Classes de medicamentos prescritos aos pacientes do estudo (n=100). São Paulo, 2003.	41
Tabela 6. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis demográficas e clínicas do estudo (n=100). Teste qui-quadrado. São Paulo, 2003.	43
Tabela 7. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis clínicas do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.	44
Tabela 8. Relação dos valores da RBPu normal e alterada com as variáveis demográficas e clínicas do estudo (n=100). Teste qui-quadrado. São Paulo, 2003.....	46
Tabela 9. Relação entre os valores da RBPu normal e alterada e as variáveis clínicas do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.	47
Tabela 10. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.....	48
Tabela 11. Relação entre os valores da RBPu normal e alterada e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.....	49
Tabela 12. Análise univariada entre os valores de creatinina e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). São Paulo, 2003.....	50
Tabela 13. Análise univariada entre os valores da RBPu e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). São Paulo, 2003.....	51

SUMÁRIO

Figuras	
Tabelas	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAL E MÉTODO	26
3.1 Período do estudo	26
3.2 Local do estudo	26
3.3 Amostra	26
3.4 Instrumento de pesquisa	26
3.5 Coleta de dados	27
3.5.1 Dados clínicos	28
3.5.2 Marcadores urinários	30
3.5.3 Marcadores séricos	32
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5. RESULTADOS	37
5.1 Características demográficas e clínicas	37
5.2 Caracterização da função renal dos pacientes, por meio da avaliação da creatinina plasmática e da RBPu	42
5.3 Relação entre creatinina plasmática e RBPu e as variáveis clínicas e laboratoriais do estudo	42
5.4 Análise da sensibilidade e da especificidade da RBPu, considerando a creatinina plasmática como padrão para indicador de lesão	52
6. DISCUSSÃO	55
7. CONCLUSÕES	65
8. REFERÊNCIAS	67
9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	72
ANEXOS	75

HOKAMA, CSM. **FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinária (RBPu)**. São Paulo. 2004. 81 p. Dissertação (mestrado) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo.

RESUMO

Palavras-chaves: proteína carreadora do retinol, creatinina plasmática, unidade de terapia intensiva

A avaliação da disfunção renal pelos marcadores usuais não tem determinado impacto na redução da incidência da insuficiência renal aguda (IRA) nos pacientes de terapia intensiva. Este estudo avaliou 100 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) quanto às características demográficas; a relação entre creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol (RBPu) e as variáveis clínico-laboratoriais; e a sensibilidade e a especificidade da RBPu. A amostra caracterizou-se como geriátrica ($63,4 \pm 15,6$ anos), do sexo masculino (68%), 47% dos pacientes tiveram tratamento clínico e 53% cirúrgico. A coleta de dados foi realizada no período de $13,9 \pm 8,3$ horas após a admissão na UTI. A análise dos resultados mostrou associação entre a creatinina plasmática e as variáveis: gênero ($p=0,026$), idade ($p=0,038$), uso de droga vasoativa ($p=0,003$), proteinúria ($p=0,025$), APACHE II ($p=0,000$), uréia ($p=0,000$), potássio ($p=0,003$) e clearance de creatinina estimado ($p=0,000$). A RBPu mostrou associação com um número maior de variáveis: peso (IMC), uso de ventilação invasiva ($p=0,000$), uso de antiinflamatório não-hormonal ($p=0,018$), uso de droga vasoativa ($p=0,021$), temperatura $>37,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,005$), proteinúria ($p=0,000$), bilirrubinúria ($p=0,004$), fluxo urinário ($p=0,019$), pressão arterial diastólica mínima ($p=0,032$), pressão arterial sistólica mínima ($p=0,029$), APACHE II ($p=0,000$), creatinina ($p=0,001$), uréia ($p=0,001$), clearance de creatinina estimado ($p=0,000$) e uma tendência a associação com os antecedentes clínicos (doença renal,

vasculopatia e neoplasia). A creatinina plasmática e a RBPu apresentaram associação com a fração de excreção de sódio (FE_{Na}) quando os dados foram submetidos à análise univariada. O estudo referente à sensibilidade e especificidade da RBPu utilizando a curva ROC (*Relative Operating Characteristics*) mostrou que pacientes com RBPu maior que 1,47 mg/l têm aproximadamente quatro chances de apresentarem creatinina acima de 1,2 mg/dl (intervalo de confiança - 95%, erro padrão - 0,072). A acurácia global da RBPu, como teste diagnóstico, foi fraca. A RBPu, apesar das fracas sensibilidade e especificidade encontradas no estudo, pode ser considerada na clínica, o marcador de melhor desempenho diagnóstico em pacientes com risco para a ocorrência de IRA quando comparada aos marcadores utilizados rotineiramente.

HOKAMA, CSM. **RENAL FUNCTION OF INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS: plasma creatinine and urinary retinol-binding protein (uRBP)**. São Paulo. 2004. p 81. Dissertation (Master's degree) – School of Nursing, Universidade de São Paulo.

ABSTRACT

Keywords: retinol-binding protein, plasma creatinine, intensive care unit,

The early assessment of renal dysfunction using common markers has not determined an impact on lower incidence of acute renal failure (ARF) in intensive care patients, which remains alarming high. This study followed-up 100 patients admitted to an intensive care unit (ICU) and assessed demographic variables as well as plasma creatinine and urinary retinol-binding protein (uRBP) ratio with clinical and laboratory variables within the first hours of admission to the ICU. The sample was characterized as geriatric (63.4 ± 15.6 years), male (68%), 47% clinical and 53% surgical patients. Data were gathered 13.9 ± 8.3 hours after admission to ICU. Statistical analysis showed association between plasma creatinine and the following variables: gender ($p=0.026$), age ($p=0.038$), use of vasoactive drugs ($p=0.003$), proteinuria ($p=0.025$), APACHE II ($p=0.000$), urea ($p=0.000$), potassium ($p=0.003$) and estimated creatinine clearance ($p=0.000$). uRBP correlated with more variables: weight (BMI), use of invasive ventilation ($p=0.000$), use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs ($p=0.018$), use of vasoactive drugs ($p=0.021$), temperature $>37.5^{\circ}\text{C}$ ($p=0.005$), proteinuria ($p=0.000$), bilirubinuria ($p=0.004$), urinary flow ($p=0.019$), minimal diastolic pressure ($p=0.032$), minimal systolic pressure ($p=0.029$), APACHE II ($p=0.000$), creatinine ($p=0.001$), urea ($p=0.001$), estimated creatinine clearance ($p=0.000$). uRBP also tended to associate with clinical past medical history (renal disease, vasculopathy and neoplasm). FE_{Na} correlated with plasma creatinine and uRBP in univariate analysis. The ROC (*Receiver Operating Characteristic*) curve

demonstrated that patients with uRBP >1.47 mg/l are four times more likely to have creatinine >1.2 mg/dl (95% confidence interval, standard error, 0.072). The global accuracy of uRBP as a diagnostic test was poor. Although uRBP sensibility and specificity were not very high in the study, in clinical practice it might be considered the better marker regarding diagnostic performance in patients at risk of developing ARF, as compared with other markers routinely used. Moreover, uRBP has other features of a good diagnostic test – it is a practical and non-invasive method, and its cost may drop as the test becomes more frequently requested.

1. INTRODUÇÃO

Na última década, observa-se um incremento em estudos relacionados às doenças do rim, mais especificamente aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Um fator colaborativo para esse incremento é a utilização de técnicas avançadas de pesquisa experimental, associada a uma maior aplicabilidade da biologia celular e molecular. Entretanto, apesar das novas descobertas, alguns mecanismos celulares e moleculares ainda não estão totalmente elucidados. A pesquisa clínica, em paralelo, investe em estudos de avaliação da função renal em busca de marcadores precisos de disfunção renal.

O rim tem funções como a regulação e concentração de solutos no líquido extracelular, a remoção dos produtos metabólicos residuais, a produção de hormônios, a regulação do equilíbrio ácido-básico e do metabolismo de alguns eletrólitos. Recebe de 20 a 25% do débito cardíaco, o que corresponde a 400 mililitros (ml) de fluxo por 100 gramas de tecido renal por minuto. Cerca de 125 ml de filtrado são produzidos a cada minuto com a passagem do sangue pelo glomérulo, totalizando uma taxa de filtração glomerular de 180 litros (l) por dia, entretanto somente 1,2% (1 a 1,5 l) desse volume é eliminado sendo o restante reabsorvido da luz tubular para o espaço peritubular.⁽¹⁾

Estas características funcionais se por um lado, otimizam o processo de depuração, por outro elevam a suscetibilidade do rim à exposição de toxinas endógenas e exógenas.

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma síndrome que ocorre em praticamente todos os extratos e subgrupos da população, bem como em todas as unidades de um hospital e freqüentemente está associada a doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes mellitus, vasculopatias, hepatopatias e outras doenças renais.^(1,2)

A IRA é caracterizada pelo rápido declínio do ritmo de filtração glomerular (RFG) e pela retenção de escórias como a uréia e a creatinina plasmáticas.⁽³⁾

Segundo Cruz, 1994, a IRA pode estar acompanhada por redução súbita da diurese, resultando em anúria ou oligúria, mas o fluxo urinário é um fator clínico invariável.^(3,4) Há a forma oligúrica, com excreção de volumes menores que 400 ml/dia de urina e a não-oligúrica, com volumes mais elevados.⁽⁵⁾ É considerado anúria um volume de diurese inferior a 100 ml/di, que é uma manifestação comum da IRA obstrutiva.

A IRA é classificada em pré-renal, renal e pós-renal. A IRA pré-renal ocorre quando o ritmo de filtração glomerular diminui como conseqüência da diminuição do fluxo sanguíneo renal. Se a disfunção renal é causada por obstrução do trato urinário, é definida como IRA pós-renal. A IRA devida a uma causa primária intra-renal pode ser definida como IRA renal ou azotemia renal. As IRAs pré-renal e renal, devidas a isquemia e nefrotoxicidade, são responsáveis pelo maior número de episódios de IRA.⁽⁵⁾

A IRA acomete 1% dos pacientes admitidos nos hospitais, 2 a 5% dos pacientes hospitalizados, 20% a 30% dos pacientes de unidade de terapia

intensiva (UTI) e 4 a 15% dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.^(6,7,8,9)

Essa distribuição confirma a menor incidência da IRA comunitária e valoriza a ocorrência da IRA hospitalar. Em cerca de 44% dos pacientes o desenvolvimento da IRA ocorre, certamente, durante a hospitalização.⁽²⁾

Liaño, 2001, em estudo epidemiológico, mostrou que 34% dos pacientes com IRA estão internados em unidades de clínica médica, 27% em UTIs, 23% em unidades cirúrgicas, 13% em unidades de nefrologia, 2% em unidades de trauma e 1% em unidades de ginecologia.⁽⁹⁾

As etiologias mais freqüentes da IRA hospitalar são a sepse, a hipovolemia, a insuficiência cardíaca, a nefrotoxicidade por drogas, o trauma cirúrgico, a hipotensão, a obstrução urológica, o politraumatismo, a transfusão sanguínea incompatível, a isquemia renal e as glomerulopatias. Nos últimos 30 anos destacam-se a sepse, as drogas nefrotóxicas e a isquemia decorrente da insuficiência cardíaca, como as maiores responsáveis pela IRA, dados compatíveis com o perfil dos pacientes hospitalizados, principalmente em UTIs.^(1,5)

No Brasil, à semelhança dos dados internacionais, a IRA está associada a cerca de 50% de mortalidade, a um prolongado tempo de permanência hospitalar e a altos custos relacionados à terapêutica.⁽²⁾ As infecções representam 75% dos óbitos por IRA, seguidas das complicações cardio-respiratórias.⁽¹⁰⁾ Ressalta-se que provavelmente essa estimativa subestima o número real de mortes de pacientes com IRA, uma vez que vários fatores

contribuem para essa distorção, como a doença de base indicada como causa de óbito, não se identificando, em muitos pacientes, o complicador renal.

O diagnóstico tardio de IRA frequentemente se associa à piora do prognóstico e tem representado um fator adicional para a alta mortalidade, particularmente quando se trata de pacientes graves. A identificação de sinais que possam definir um perfil preditivo para IRA, que antecipe o diagnóstico e, conseqüentemente, represente a melhor terapêutica ainda é um desafio.

Neste contexto, o estudo de marcadores laboratoriais mais precisos da função renal glomerular e tubular é oportuno e será detalhado a seguir.

Na clínica utiliza-se usualmente a história e o exame físico do paciente e testes laboratoriais para o diagnóstico da disfunção renal.

Os testes laboratoriais mensuram os níveis de substâncias normalmente excretadas pelo rim, auxiliando na determinação da causa e extensão da disfunção renal.

O teste laboratorial inicial, geralmente realizado quando da suspeita de uma disfunção renal, é a uroanálise, que avalia características físicas e químicas da urina como a coloração, odor, aspecto, densidade específica, pH, glicose, cetonas, sangue, proteína, bilirrubina, urobilinogênio, nitrato, esterase leucocitária e sedimentos urinários.⁽¹¹⁾

Os testes laboratoriais de função ou marcadores de disfunção renal podem ser específicos para avaliação da função glomerular ou função tubular e são realizados por meio da análise da amostra de sangue e urina.

A avaliação da função glomerular ou do ritmo de filtração glomerular (RFG) exige a análise da depuração renal de uma substância que seja livremente filtrada, não reabsorvida nem secretada pelos túbulos renais e com concentração plasmática constante. A inulina obedece parte desses requisitos e é a substância ideal para estimar o RFG. O fato de ser um marcador exógeno, cuja mensuração não é uma prática laboratorial rotineira, restringe seu uso clínico.⁽¹²⁾

Os marcadores séricos mais freqüentemente utilizados para a avaliação da função glomerular são a uréia e a creatinina. Estudos mais recentes citam também a cistatina C.^(6, 7,13)

A uréia e a creatinina são substâncias predominantemente excretadas pelo rim através da filtração glomerular, o que significa que a concentração plasmática dessas substâncias depende da filtração glomerular.

A creatinina tem sido preferencialmente utilizada para a avaliação da filtração glomerular, uma vez que a dosagem da uréia plasmática é influenciada por fatores relacionados ao metabolismo do nitrogênio como a ingesta calórica e protéica; catabolismo protéico excessivo relacionado ao trauma; infecção e febre; uso de corticosteróides; absorção de sangue no trato gastrointestinal e a ingesta excessiva de proteínas.⁽¹⁴⁾

A concentração plasmática de creatinina, por sua vez, está relacionada à massa muscular, que diminui com a idade. Adicionalmente, diversas substâncias, como cetoácidos, glicose, bilirrubina e drogas, também podem interferir na análise plasmática e urinária da creatinina.⁽¹³⁾

A uréia e a creatinina plasmática, portanto, têm sensibilidade limitada para avaliação da função glomerular.

As distorções nos valores de creatinina, a desproporção entre a sua elevação e o grau de lesão renal e, particularmente, a manifestação tardia desse sinal, compromete o acompanhamento da IRA e reforçam a necessidade de identificação de outros marcadores de função mais sensíveis, específicos e precoces.

O clearance de creatinina ou a taxa de depuração renal da creatinina é o teste que mais se aproxima do valor real de RFG, porém não está isento de alterações devido a ingestão de proteínas de origem animal e erros na coleta de urina.⁽¹³⁾ Ressalta-se que, na coleta de urina no período de 24 horas, tempo recomendado para a análise de clearance de creatinina, não são raros erros como perdas de amostras por orientação ou supervisão imprecisas ou por desconhecimento da necessidade de exatidão nesse procedimento. Estudos mostram maior acurácia no cálculo de clearance de creatinina estimado por meio da fórmula de Cockcroft-Gault, que requer uma amostra isolada de urina e inclui no cálculo a idade, o peso e o gênero.^(15,16)

Entre os marcadores de avaliação da função tubular, encontramos a densidade urinária, a osmolalidade urinária, o teste de clearance de água livre e, em destaque, a excreção urinária de eletrólitos como a fração de excreção de sódio. Mais recentemente tem chamado a atenção a avaliação da excreção urinária de enzimas excretadas exclusivamente pelos túbulos.⁽¹⁷⁾

A fração de excreção de sódio (FE_{Na}) consiste na proporção entre a quantidade de sódio filtrada e a excretada pelos túbulos. A FE_{Na} é calculada por meio da relação do clearance de sódio com o clearance de creatinina. Resultados superiores a 1% sugerem disfunção tubular pela perda de sódio, devido ao dano tubular.⁽¹⁸⁾

A avaliação da concentração urinária de enzimas é realizada por meio da análise da enzimúria, um método não-invasivo que se propõe a ser sensível, específico e indicador precoce da disfunção tubular.⁽¹⁹⁾ De forma geral, as enzimas podem ser eliminadas por células devido ao aumento da permeabilidade da membrana celular; por inflamação e anóxia, no caso das enzimas citosólicas; por necrose ou dano intenso à célula, no caso das enzimas citoplasmáticas e de organelas; por aumento do *turnover* celular, mais comumente no caso de doenças neoplásicas; por aumento da concentração da enzima na célula, no caso de indução de enzimas por doenças e drogas; e por obstrução de ductos, no caso de secreção exócrina de enzimas para o sangue.⁽²⁰⁾

Segundo Gonick e colaboradores, alguns critérios devem ser considerados para a seleção das enzimas com potencial para detecção da doença renal: a enzima deve estar presente em altas concentrações no parênquima renal, mas ausente, ou presente em quantidades pequenas no trato urinário inferior baixo; deve ter um peso molecular suficientemente alto de forma que as enzimas circulantes no sangue e derivadas de outros órgãos não apareçam na urina mesmo quando a permeabilidade glomerular esteja

aumentada; a sua atividade deve ter mínima relação com as bactérias e sedimentos urinários e, por fim, a enzima deve ser estável por vários dias sob refrigeração ou congelamento.⁽²¹⁾

As enzimas e proteínas urinárias descritas como marcadores de lesão tubular que preenchem parcialmente os critérios descritos por Gonick são a *N acetyl β D glicosaminidase (NAG)* e *gamma glutamil transferase (GGT)*, proteínas de alto peso molecular presentes nas células do túbulo renal, a β_2 -*microglobulina* e a *retinol-binding protein* ou proteína carreadora do retinol (RBP), proteínas de baixo peso molecular não específicas do túbulo renal.

As proteínas plasmáticas com alto peso molecular são filtradas apenas em quantidades muito pequenas; já aquelas de peso e raio moleculares pequenos são filtradas com coeficientes tão maiores quanto menor for o seu tamanho molecular (<40 kilodaltons). Os túbulos proximais reabsorvem a maior parte dessas proteínas filtradas e apenas uma pequena porção delas aparece na urina, como é o caso da β_2 -*microglobulina* (normal até 0,3 mg/l) ou RBPu (normal até 0,4 mg/l). Isso pressupõe que nas proteinúrias glomerulares as proteínas de alto peso molecular sejam predominantes na urina, enquanto nas proteinúrias por dano do túbulo proximal predominam as proteínas de baixo peso molecular.^(12,22)

A *GGT* e a *NAG*, apesar de serem proteínas de alto peso molecular, são marcadores de lesão tubular, uma vez que não são filtradas pelo glomérulo, mas estão presentes nas células dos túbulos renais e, em casos de danos tubulares, aparecem na urina.

Dentre as proteínas de baixo peso molecular, a análise da RBP urinária oferece vantagens em relação a outras proteínas, uma vez que sua produção é relativamente constante. Não há relatos de situações clínicas relacionando sua alta produção com concentração anormal na urina; além disso, destaca-se sua estabilidade no pH urinário. ⁽²²⁾

A RBP, uma glicoproteína pertencente à família da α -globulina, é uma enzima de baixo peso molecular, aproximadamente 21 kilodaltons, que é produzida nos hepatócitos e é responsável por carrear e transportar o retinol (vitamina A) para os tecidos periféricos. A RBP possui um domínio carreador para uma molécula de retinol e cerca de 90% circulam no plasma ligadas a pré-albumina em forma de proteína complexa. Esse carreador previne perdas glomerulares da RBP. Somente sua forma livre, que não tem afinidade pela prealbumina, é filtrada pelo glomérulo (como resultado do seu baixo peso molecular de 21 kilodaltons), sendo reabsorvida pelas células do túbulo e catabolizada. Isso explica a elevação plasmática da RBP na insuficiência renal crônica. Uma vez que a RBP e a prealbumina são sintetizadas no fígado, as concentrações plasmáticas ficam reduzidas em doenças hepáticas crônicas. Baixas concentrações também são verificadas em fibrose cística. ^(22,23,24,25)

Até o momento não se têm relatos de que a avaliação da função renal pelos meios usuais tem determinado mudança na história da IRA em pacientes de UTI. As altas morbidade e mortalidade desta síndrome persistem e impõem a elevação do custo hospitalar e, não raro, a irreversibilidade da lesão. Há que

se propor medidas de avaliação que nos permitam antecipar as manobras de resgate ou, quem sabe, prevenir a lesão.

A análise da enzimúria, especificamente da RBPu neste estudo, poderá trazer dados mais conclusivos que levem a uma alternativa mais precisa para a definição clínica e laboratorial da IRA. A aquisição dessa nova estratégia de discriminação da doença não mudará radicalmente a epidemiologia da IRA hospitalar, mas, seguramente, oferecerá chances concretas de ampliar as possibilidades de inclusão de fatores de risco no acompanhamento dos pacientes de UTI.

2. OBJETIVOS

- ✓ Caracterizar, segundo aspectos demográficos e clínicos, os pacientes internados em uma UTI.
- ✓ Caracterizar a função renal dos pacientes, por meio da avaliação da creatinina plasmática e da RBPu nas primeiras horas de admissão na UTI.
- ✓ Avaliar a relação entre creatinina plasmática e RBPu e as variáveis clínicas e laboratoriais nas primeiras horas de admissão na UTI.
- ✓ Verificar a sensibilidade e a especificidade da RBPu como marcador de lesão renal.

3. MATERIAL E MÉTODO

Este é um estudo clínico, descritivo exploratório, de abordagem quantitativa, transversal e não-controlado.

3.1 Período do estudo

O estudo foi desenvolvido de 25 de julho a 12 de outubro de 2003.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em uma UTI adulto, com 24 leitos, de um hospital geral e privado de grande porte da cidade de São Paulo.

3.3 Amostra

A amostra estudada foi constituída de 100 pacientes adultos, maiores de 18 anos, admitidos diretamente na UTI e que consentiram em participar do estudo, após a orientação da pesquisadora e assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido. (Anexo 1)

Foram excluídos do estudo somente os pacientes submetidos a transplante hepático ou renal.

3.4 Instrumento de pesquisa

A coleta de dados foi realizada por meio do preenchimento de um formulário com informações obtidas nos registros do prontuário do paciente e

dados da análise laboratorial dos marcadores séricos e urinários relativos à função renal. (Anexo 2)

3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados após a aprovação da Comissão de Ética da Instituição. (Anexo 4)

A pesquisadora realizou visita diária à UTI e selecionou os pacientes recém-admitidos, de acordo com os critérios descritos.

A seguir, a pesquisadora verificou se constava em prescrição médica a coleta dos marcadores séricos do estudo ou uma amostra sanguínea viável para a análise dos marcadores séricos do estudo. Após essa checagem em prontuário, o projeto de pesquisa foi apresentado aos familiares e/ou pacientes e todos os aspectos do documento Consentimento Livre e Esclarecido foram elucidados. Solicitou-se então a assinatura, caso concordassem em participar do estudo.

Além da obtenção dos dados séricos, a pesquisadora realizou a coleta de urina dos pacientes incluídos no estudo. A coleta de urina variou em tempo, uma vez que alguns pacientes tinham cateter vesical de demora (51 pacientes) e outros apresentavam micção espontânea (49 pacientes). A coleta de urina seguiu a rotina descrita pela instituição, respeitando a preservação da amostra para as análises subseqüentes (Anexo 3).

A coleta de dados ocorreu em média nas primeiras $13,9 \pm 8,3$ horas da admissão do paciente na UTI.

3.5.1 Dados clínicos

Os dados obtidos do prontuário reuniam informações como a identificação do paciente, data e horário de internação na UTI, procedência, causa da internação, antecedentes clínicos, medicações em uso nos últimos cinco dias, exames laboratoriais (creatinina, uréia, potássio e sódio plasmáticos), clearance de creatinina estimado, temperatura média, fluxo urinário, pressão arterial média, tipo de ventilação, medicamentos em uso durante o período de internação, tratamento dialítico, gasometria (pH e HCO₃), ocorrência de coma e presença de icterícia.

Os dados laboratoriais de avaliação da função renal deste estudo foram os classicamente adotados na prática: creatinina e uréia plasmáticas, clearance de creatinina e fração de excreção de sódio.

A creatinina plasmática foi considerada como o “*gold standard*” para caracterizar a função renal normal ($\leq 1,2$ mg/dl) ou alterada ($> 1,2$ mg/dl) dos pacientes e para orientar a análise do comportamento dos demais marcadores.

Com o objetivo de verificar possível relação da função renal com a gravidade dos pacientes, obtiveram-se também os valores do *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) dos pacientes. Os dados do APACHE II foram cedidos pela UTI.⁽²⁶⁾

A saber, o APACHE I foi criado em 1981 por Knaus et al, baseado em variáveis clínico-laboratoriais nas primeiras 24 horas de internação em terapia intensiva, e é composto por 32 variáveis.

O APACHE II foi atualizado em 1985 e utiliza 13 variáveis fisiológicas (temperatura retal, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio plasmático, potássio plasmático, creatinina plasmática, hematócrito, número de leucócitos, escala de coma de Glasgow e bicarbonato plasmático), o escore fisiológico agudo, idade e doença crônica. Os dados são avaliados por meio de uma equação de regressão logística e transformam os pontos obtidos em risco de mortalidade.⁽²⁶⁾

A pontuação obtida pelo APACHE II pode variar de zero a valores acima de 34. As pontuações mais altas, como 34 pontos, pressupõem risco de mortalidade em torno de 85%.

A tabela 1 demonstra a relação entre a pontuação obtida pelo APACHE II e o risco de mortalidade.

Tabela 1. Risco de mortalidade segundo APACHE II. (Knaus, 1985)

Escore (pontos)	Risco de mortalidade (%)
0 - 4	4
5 - 9	8
10 - 14	15
15 - 19	25
20 - 24	40
25 - 29	55
30 - 34	75
>34	85

3.5.2 Marcadores urinários

A amostra urinária coletada por sonda vesical de demora ou por micção espontânea foi de 10 ml. Pequena parte da amostra da urina coletada foi utilizada para a uroanálise por fita reagente para a identificação dos valores de proteína, pH, sangue, bilirrubina, cetonas e glicose.

A amostra de urina restante, imediatamente após a sua coleta, foi enviada ao laboratório de análises clínicas da instituição, onde foi centrifugada, dividida em dois tubos de 5 ml e congelada a -20°C para posterior análise de RBPu, sódio urinário e creatinina urinária.^(22,27,28)

Proteína carreadora do retinol urinária (RBPu)

O método utilizado para a análise da RBPu, neste estudo, foi a nefelometria. A concentração normal de RBP na urina é de até 0,53 mg/l, conforme descrição do fabricante.

Fração de excreção de sódio (FE_{Na})

Neste estudo, o cálculo da FE_{Na} foi realizado utilizando-se os valores de sódio e creatinina plasmáticas dosados pelo método potenciométrico e cinético amiohidrolase, respectivamente, e os valores de sódio e creatinina urinárias de amostras isoladas, dosados pelo método potenciométrico e enzimático uréase, respectivamente. A fórmula utilizada para cálculo da FE_{Na} foi:⁽¹⁸⁾

$$FE_{Na} (\%) = \left[\frac{NaU \times CrS}{NaS \times CrU} \right] \times 100$$

sendo:

NaU = sódio urinário

NaS = sódio plasmático

CrU = creatinina urinária

CrS = creatinina plasmática

Os valores de referência da FE_{Na} são variáveis e nem sempre correspondem ao quadro clínico confirmando a história de lesão renal. Valores de FE_{Na} abaixo de 1% são considerados normais, maiores do que 1% sugerem IRA pré-renal e acima de 2% podem indicar necrose tubular aguda. Valores de FE_{Na} entre 1 e 2% podem caracterizar síndrome intermediária entre necrose tubular aguda e pré-renal.

Clearance de creatinina estimado (CICr)

O clearance de creatinina representa o volume de plasma depurado da creatinina, na unidade de tempo.^(13,14)

Neste estudo o clearance de creatinina foi obtido por meio da fórmula de Cockcroft-Gault.^(15, 16)

Fórmula de Cockcroft-Gault

$$RFG = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{Cr \times 72 \text{ (ml/min)}}$$

sendo:

Idade = anos

peso = kg

Cr = mg/dl

homens x 1,00

mulheres x 0,85

Os valores normais do clearance de creatinina estimado são variáveis e, neste estudo, foram considerados normais, valores entre 80 e 120 ml/min.

Uroanálise

Neste estudo, a uroanálise foi feita por meio da fita reagente multistix®. A fita apresenta várias faixas que contêm reagente natural ou sintético para leucócitos, nitrito, urobilinogênio, proteína, pH, sangue, densidade, cetona, bilirrubina e glicose na urina. A fita é impregnada com substâncias químicas que reagem com substâncias específicas da urina e produz resultados visuais codificados em cores. A intensidade da cor produzida relaciona-se à concentração da substância na urina e segue a orientação e recomendação do fabricante: pH (valor normal - 4,6 a 8,0), proteína (valor normal - negativa), sangue (valor normal - negativo), cetona (valor normal - negativo), bilirrubina (valor normal - negativo) e glicose (valor normal - negativo).^(11,14)

3.5.3 Marcadores séricos

Os resultados da análise da creatinina (Cr), uréia (U), sódio (Na) e potássio (K) plasmáticos foram obtidos do prontuário. Todos os pacientes admitidos na UTI apresentavam prescrição médica para análise plasmática desses marcadores. Excepcionalmente, quando esses marcadores não foram encontrados no prontuário, a análise foi realizada em uma amostra sanguínea recente e viável, sem ônus ao paciente.

Creatinina plasmática (Cr)

Os valores normais de creatinina plasmática considerados neste estudo foram de 0,8 a 1,2 mg/dl. O método para análise da creatinina foi o cinético, amidohidrolase.

Uréia plasmática (U)

Os valores normais da uréia considerados neste estudo foram de 10 a 40 mg/dl. O método para a análise da uréia foi o calorimétrico urease.

Sódio (Na)

O sódio é o cátion mais abundante no organismo (cerca de 90% do líquido eletrolítico) e a principal base do sangue. A concentração plasmática de sódio é regulada pelos rins e depende da concentração de sódio no líquido extracelular. Quando a concentração se eleva, os rins retêm água em resposta ao hormônio antidiurético e quando a concentração diminui a aldosterona provoca retenção de sódio pelo rim. Os níveis de sódio no sangue detectam alterações no equilíbrio hídrico, ácido-básico e eletrólitos.⁽¹¹⁾

Os valores normais de sódio, considerados neste estudo, foram de 135 a 145 mEq/l. O método de análise para o sódio foi o potenciométrico.

Potássio (K)

O potássio é o principal eletrólito (cátion) do líquido intracelular e o tampão básico dentro da célula. Normalmente, 80 a 90% do potássio celular

são excretados pela urina, o restante pelo suor e pelas fezes. As alterações nos níveis de potássio indicam desequilíbrios ácido básico e hídrico.⁽¹¹⁾

Neste estudo foram considerados normais os valores de potássio entre 3,5 e 5,0 mEq/l. O método de análise para o potássio foi o potenciométrico.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis do estudo foram submetidas a uma análise descritiva para caracterização da amostra segundo aspectos demográficos e história clínica. Foram então obtidas as frequências relativas (percentuais) e a frequência absoluta (n). As demais variáveis quantitativas foram analisadas em média, medianas e desvio padrão para indicar a variabilidade dos dados.

O teste qui-quadrado foi utilizado para identificação de associações entre as classes das variáveis. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.⁽²⁹⁾

Os testes utilizados para a comparação entre todas as variáveis do estudo com os valores de creatinina (maior ou menor que 1,2 mg/dl) e posteriormente com os valores da RBPu (maior ou menor que 0,53 mg/l) foram, considerando um nível de significância de 0,05, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, quando, para pelo menos um dos grupos de pacientes com ou sem alterações nos valores de Cr e RBPu os dados não apresentaram distribuição normal (valor de $p < 0,10$ no teste de normalidade) e o teste paramétrico t-student, quando os dados apresentaram distribuição normal (p -valor $> 0,10$ no teste de normalidade). O teste de normalidade aplicado foi de

Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk quando o grupo continha 30 pacientes ou menos.^(29 30,31)

A análise univariada foi utilizada sem levar em consideração a interferência conjunta de outras variáveis. Desta forma, essa análise forneceu informações sobre o comportamento dos valores da RBPu sobre as demais variáveis e dos valores de creatinina sobre as demais variáveis.

Medidas de sensibilidade e de especificidade foram aplicadas. Sensibilidade é definida como a proporção dos pacientes com a doença e que têm um teste positivo para ela. Especificidade é a proporção dos pacientes sem a doença e que têm um teste negativo para ela. É desejável dispor de um teste que seja fortemente sensível e específico, mas com freqüência isso não é possível.⁽³²⁾

A sensibilidade e a especificidade podem ser mostradas pela localização de um ponto de corte entre o normal e anormal e por meio da curva *Relative Operating Characteristics* (ROC).

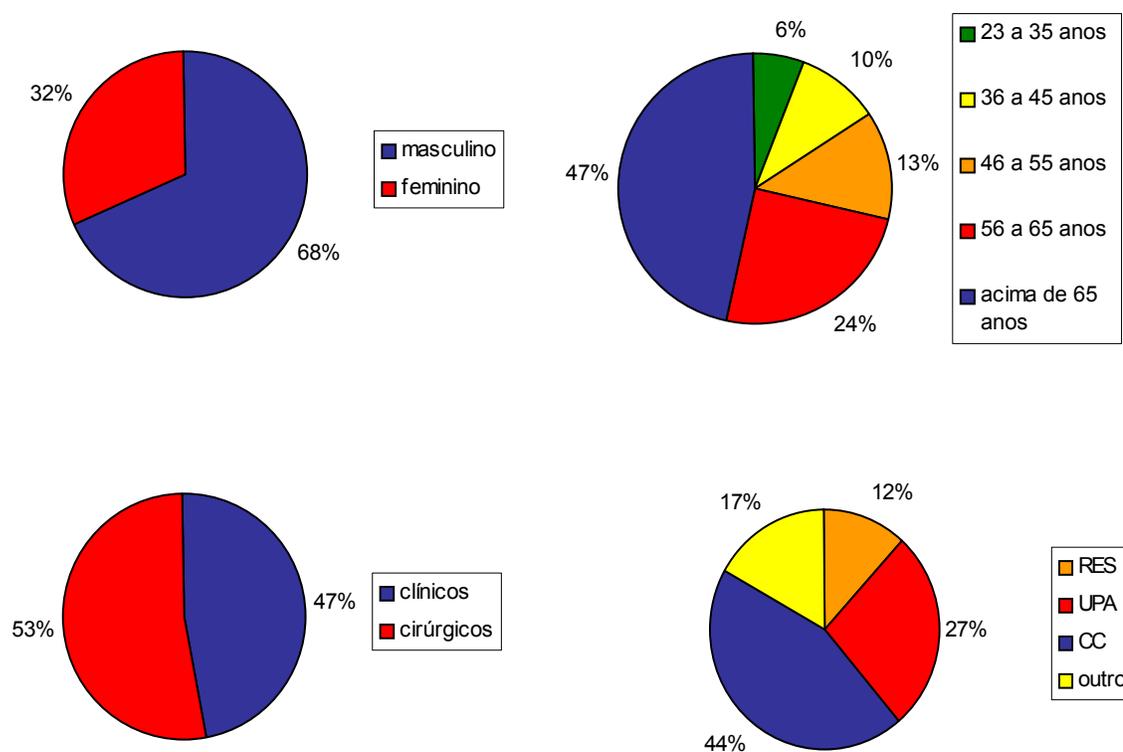
As medidas de sensibilidade e de especificidade foram calculadas para todos os pontos de corte possíveis, de forma a se determinar o ponto de corte ótimo. O método não-paramétrico foi utilizado para a construção das curvas ROC.⁽³³⁾ Foram calculadas medidas de avaliação de teste diagnóstico como sensibilidade(s), especificidade(s) e respectivos intervalos de confiança de 95% para todos os pontos de corte, bem como razões de verossimilhança positiva e negativa (RV+ e RV-).

5. RESULTADOS

5.1 Características demográficas e clínicas

A amostra foi constituída por 100 pacientes admitidos na UTI de 25 de julho a 12 de outubro de 2003. O tempo de permanência dos pacientes na UTI foi, em média, de $2,4 \pm 4,8$ dias.

As características demográficas dos pacientes do estudo estão apresentadas na figura 1.



Legenda: RES - residência, UPA – unidade de pronto atendimento, CC - centro cirúrgico

Figura 1. Características demográficas dos pacientes (gênero, distribuição de faixa etária, causa da internação e procedência) (n=100). São Paulo, 2003.

A figura 1 mostra que, segundo o gênero, 68% dos pacientes eram do sexo masculino e 32% do sexo feminino. A idade média foi de $63,4 \pm 15,6$ anos. A população geriátrica, acima de 65 anos, foi predominante na amostra do estudo (47%). Quanto à causa de internação na UTI, a amostra apresentou 47% de pacientes clínicos e 53% de pacientes cirúrgicos. Segundo a procedência, observou-se que 12% dos pacientes eram procedentes do domicílio (RES), 27% do pronto-atendimento (UPA), 44% do centro cirúrgico (CC) e 17% de outras localidades (outro hospital, centros de diagnósticos, etc.).

As características físicas dos pacientes mostraram que a amostra do estudo era composta por indivíduos cuja altura média era de $1,7 \pm 0,1$ metro com índice de massa corpórea de $27,3 \pm 5,6$ kg/m².

As tabelas 2 a 5 apresentam as características clínicas dos pacientes do estudo.

Na tabela 2 estão reunidas as categorias diagnósticas dos pacientes do estudo.

Tabela 2. Categorias diagnósticas, clínicas ou cirúrgicas, por sistema, da amostra do estudo (n=100). São Paulo, 2003.

Sistemas	Diagnóstico clínico (%)	Diagnóstico cirúrgico (%)
Cardiovascular	26	11
Respiratório	10	6
Neurológico	8	9
Digestório	5	12
Urinário	1	3
Músculo-esquelético	0	5
Outros	3	1

A tabela 2 mostra que o sistema cardiovascular representou a maior ocorrência entre os diagnósticos clínicos (26%), seguido pelo respiratório (10%) e pelo neurológico (8%). Quanto aos diagnósticos cirúrgicos, as doenças do sistema digestório foram as mais frequentes (12%), seguidas pelas doenças do sistema cardiovascular (11%) e neurológico (9%).

A tabela 3 descreve a distribuição dos antecedentes clínicos relatados pelos pacientes e/ou familiares.

Tabela 3. Antecedentes clínicos da amostra do estudo (n=100). São Paulo, 2003.

Antecedentes	(%)
Hipertensão	38
Doença cardíaca	32
Neoplasia	25
Diabetes mellitus	24
Doença renal	4
Doença hepática	4
Vasculopatia	2
Outros	47

Na tabela 3 é possível observar que os antecedentes clínicos predominantes foram a hipertensão (38%), seguida por doença cardíaca (32%), neoplasia (25%) e diabetes mellitus (24%).

A tabela 4 apresenta a classe de medicamentos em uso pelos pacientes nos cinco dias que antecederam a sua admissão na UTI, segundo relato dos pacientes e/ou familiares.

Tabela 4. Classes de medicamentos em uso pelos pacientes nos cinco dias que antecederam a internação (n=100). São Paulo, 2003.

Classe de medicamentos	(%)
Inibidor da enzima conversora	19
Diurético	11
Antiinflamatório não-hormonal	5
Antibiótico	2
Imunossupressores	2
Antineoplásicos	1

Segundo a tabela 4, o inibidor da enzima conversora (19%), diurético (11%) e antiinflamatório não-hormonal (5%) foram os medicamentos mais freqüentemente utilizados pelos pacientes do estudo.

A tabela 5 apresenta as classes de medicamentos prescritos durante a internação na UTI.

Tabela 5. Classes de medicamentos prescritos aos pacientes do estudo (n=100). São Paulo, 2003.

Classe de medicamentos	(%)
Betalactâmico	50
Droga vasoativa	18
Antiinflamatório não-hormonal	11
Inibidor da enzima conversora	10
Contraste radiológico	10
Diurético	9
Aminoglicosídeo	3
Vancomicina	3
Sulfamida	2
Antineoplásico	2
Imunossupressor	1

Nas primeiras 13,9 horas de internação na UTI, os medicamentos freqüentemente prescritos foram os antibióticos betalactâmicos em 50% dos pacientes, seguido das drogas vasoativas (18%), antiinflamatório não-hormonal

(11%), inibidor da enzima conversora (10%), contrastes radiológicos (10%), diuréticos (9%) e outros (tabela 5).

A pontuação do APACHE II, não apresentada em tabela, mostrou que o escore médio dos pacientes dessa UTI foi de $12,0 \pm 7,0$ que representa 15% de risco de mortalidade na amostra estudada.

5.2 Caracterização da função renal dos pacientes, por meio da avaliação da creatinina plasmática e da RBPu

Neste estudo, nas primeiras horas de admissão dos pacientes na UTI, 81 pacientes (81%) apresentaram valores de creatinina até 1,2 mg/dl, enquanto 19 pacientes (19%) tinham creatinina acima de 1,2 mg/dl. Em relação à RBPu, 68 pacientes (68%) apresentaram valores da RBPu menores que 0,53 mg/l e 32 pacientes (32%) mostraram valores maiores que 0,53 mg/l.

5.3 Relação entre creatinina plasmática e RBPu e as variáveis clínicas e laboratoriais do estudo

As tabelas 6 a 9 apresentam a relação entre os valores de creatinina e RBPu, e as variáveis clínicas do estudo, segundo os testes qui-quadrado e Mann-Whitney .

Tabela 6. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis demográficas e clínicas do estudo (n=100). Teste qui-quadrado. São Paulo, 2003.

Variável	Creatinina	≤1,2 mg/dl		>1,2 mg/dl		P
		n	%	n	%	
Gênero	Masculino	51	63	17	90	0,026
	Feminino	30	37	2	11	
Idade (anos)	<65 anos	47	58	6	32	0,038
	>65 anos	34	42	13	68	
Antecedente - doença renal	não	79	98	17	90	0,107
	sim	2	3	2	11	
Antecedente - vasculopatia	não	80	99	18	95	0,259
	sim	1	1	1	5	
Antecedente - neoplasia	não	58	72	17	90	0,105
	sim	23	28	2	11	
Uso de ventilação	não	60	74	10	53	0,094
	sim	21	26	9	47	
Antiinflamatório não-hormonal	não	71	88	18	95	0,375
	sim	10	12	1	5	
Antibiótico betalactâmico	não	43	53	7	37	0,202
	sim	38	47	12	63	
Uso de droga vasoativa	não	70	88	11	58	0,003
	sim	10	13	8	42	
Temperatura >37,5°C	não	73	92	15	83	0,361
	sim	6	8	3	17	
Proteína (fita reagente)	negativo	47	58	6	32	0,025
	traços	20	25	5	26	
	++	8	10	3	16	
	+++	5	6	2	11	
	>+++	1	1	3	16	
Bilirrubina (fita reagente)	negativo	64	79	14	74	0,066
	traços	13	16	1	5	
	++	1	1	2	11	
	+++	3	4	2	11	

p<0,05

A tabela 6 mostra que os valores de creatinina apresentaram associação com o gênero e com a idade, confirmando um percentual maior de pacientes com idade acima de 65 anos e do sexo masculino entre os pacientes com creatinina alterada.

Os valores de creatinina não apresentaram associação com os antecedentes clínicos, com o uso de ventilação e com o uso de medicamentos. Contatou-se, porém, associação significativa entre a creatinina e o uso de droga vasoativa.

A uroanálise, por meio de fita reagente, mostrou associação entre os valores normais de creatinina e valores baixos de proteína.

Tabela 7. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis clínicas do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.

Variável	Creatinina	≤1,2 mg/dl	>1,2 mg/dl	P
Fluxo urinário (ml/min)	Média±DP	113,9±88,2	98,3±71,8	0,509
	Md	90	89	
	Variação	0 - 406	17 - 260	
PAD mínima (mmHg)	Média±DP	58,8±13,0	55,4±14,0	0,120
	Md	59	51	
	Variação	32 - 99	37 - 87	
PAS mínima (mmHg)	Média±DP	103,8±23,0	105,2±24,0	0,825
	Md	104	97	
	Variação	0 - 161	70 - 160	
APACHE II	Média±DP	11,9±7,0	18,8±5,0	0,000
	Md	11	18	
	Variação	2 - 39	10 - 30	

p<0,05

Legenda:DP - desvio padrão, Md - mediana, PAD - pressão arterial diastólica, PAS - pressão arterial sistólica, mmHg - milímetros de mercúrio, APACHE - *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*

A tabela 7 evidencia que não houve associação entre creatinina e fluxo urinário ou pressões arterial diastólica (PAD) e sistólica (PAS) mínimas. Observou-se, porém, correlação entre os valores elevados de creatinina e os maiores escores de APACHE II.

Tabela 8. Relação dos valores da RBPu normal e alterada com as variáveis demográficas e clínicas do estudo (n=100). Teste qui-quadrado. São Paulo, 2003.

Variável	RBPu	≤0,53 mg/l		>0,53 mg/l		p
		n	%	n	%	
Gênero	Masculino	47	70	21	68	0,891
	Feminino	21	31	10	32	
Idade (anos)	<65 anos	39	57	14	45	0,259
	>65 anos	29	43	17	55	
Antecedente - doença renal	Não	67	99	28	90	0,054
	Sim	1	2	3	10	
Antecedente - vasculopatia	Não	68	100	29	94	0,096
	Sim	-	-	2	7	
Antecedente - neoplasia	Não	55	81	20	65	0,078
	Sim	13	19	11	36	
Uso de ventilação	Não	57	84	13	42	0,000
	Sim	11	16	18	58	
Antiinflamatório não-hormonal	Não	57	84	31	100	0,018
	Sim	11	16	-	-	
Antibiótico betalactâmico	Não	38	56	12	39	0,113
	Sim	30	44	19	61	
Uso de droga vasoativa	Não	60	88	20	68	0,021
	Sim	8	12	10	33	
Temperatura >37,5°C	Não	63	97	24	78	0,005
	Sim	2	3	7	23	
Proteína (fita reagente)	negativo	48	71	5	16	0,000
	traços	18	27	7	23	
	++	1	2	9	29	
	+++	1	2	6	20	
	>+++	-	-	4	13	
Bilirrubina (fita reagente)	negativo	58	85	19	61	0,004
	traços	8	12	6	19	
	++	2	3	1	3	
	+++	-	-	5	16	

p<0,05

Legenda: RBPu – proteína carreadora do retinol urinária

Os valores da RBPu não apresentaram associação com as variáveis gênero e idade e a tabela 8 mostra que, apesar de não se encontrar associação entre os valores da RBPu e os antecedentes clínicos, há uma tendência da RBPu alterada quando da presença de doença renal, vasculopatia e neoplasia.

Os valores alterados da RBPu apresentaram associação com o uso de ventilação, hipertermia e uso de droga vasoativa.

Foi observado que os valores normais de RBPu apresentaram associação com o uso de antiinflamatório não-hormonal e com valores baixos de bilirrubina e proteína na urina.

Tabela 9. Relação entre os valores da RBPu normal e alterada e as variáveis clínicas do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.

Variável	RBPu	≤0,53 mg/l	>0,53 mg/l	p
	Média±DP	127,8±94,2	77,1±47,3	
Fluxo urinário (ml/min)	Md	96	64	0,019
	Variação	17 - 406	0 - 187	
	Média±DP	59,3±12,0	54,6±14,0	
PAD mínima (mmHg)	Md	59	52	0,032
	Variação	35 - 97	32 - 99	
	Média±DP	105,5±23,0	100±24,0	
PAS mínima (mmHg)	Md	107	94	0,029
	Variação	0 - 161	70 - 160	
	Média±DP	11,0±6,0	18,0±7,0	
APACHE II	Md	10	17	0,000
	Variação	2 - 30	6 - 39	

p< 0,05

Legenda:DP - desvio padrão, Md - mediana, RBPu – proteína carreadora do retinol, PAD - pressão arterial diastólica, PAS - pressão arterial sistólica, mmHg - milímetros de mercúrio, APACHE - *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*

A tabela 9 mostra a associação entre os valores normais da RBPu e os maiores fluxos urinários, enquanto os valores alterados da RBPu apresentaram

associação com os menores níveis pressóricos arteriais diastólico e sistólico mínimos.

Observou-se também forte associação entre valores elevados de RBPu e valores elevados de APACHE II.

As tabelas 10 e 11 apresentam a relação entre os valores de creatinina e RBPu e as variáveis laboratoriais do estudo.

Tabela 10. Relação entre os valores de creatinina normal e alterada e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.

Variável	Creatinina	≤1,2 mg/dl	>1,2 mg/dl	p
	Média±DP	35,8±15,0	63,3±21,0	
Uréia (mg/dl)	Md	32	63	0,000
	Variação	9 - 82	34 - 104	
	Média±DP	139,9±4,0	138,5±3,0	
Sódio (mEq/l)	Md	140	139	0,166
	Variação	132 - 150	133 - 144	
	Média±DP	4,2±0,4	4,8±0,8	
Potássio (mEq/l)	Md	4	5	0,003
	Variação	3,2 - 5,5	3,7 - 6,9	
	Média±DP	1,1±1,1	1,6±1,4	
Fração de excreção de sódio (%)	Md	1	1	0,140
	Variação	0 - 5,7	0,1 - 5,4	
	Média±DP	110,9±39,3	48,8±23,0	
Clearance de creatinina estimado (ml/min)	Md	100	48	0,000
	Variação	33 - 204	7 - 95	

p < 0,05

Legenda: DP – desvio padrão, Md – mediana

Foi constatada associação entre os valores normais de creatinina com os valores normais de uréia e potássio e os valores maiores de clearance de creatinina estimado (tabela 10).

Tabela 11. Relação entre os valores da RBPu normal e alterada e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). Teste Mann-Whitney. São Paulo, 2003.

Variável	RBPu	≤0,53 mg/l	>0,53 mg/l	p
Creatinina (mg/dl)	Média±DP	0,9±0,4	1,4±1,4	0,001
	Md	1	1	
	Variação	0,4 - 3,1	0,5 - 5,8	
Uréia (mg/dl)	Média±DP	37,1±18,0	49,0±19,0	0,001
	Md	31	48	
	Variação	9 - 104	16 - 96	
Sódio (mEq/l)	Média±DP	139,5±4,0	139,9±4,0	0,577
	Md	140	140	
	Variação	132 - 150	133 - 147	
Potássio (mEq/l)	Média±DP	4,3±0,6	4,3±0,5	0,826
	Md	4	4	
	Variação	3,4 - 6,9	3,2 - 5,5	
Fração de excreção de sódio (%)	Média±DP	1,2±1,1	1,4±1,4	0,717
	Md	1	1	
	Variação	0,0 - 5,7	0,0 - 5,4	
Clearance de creatinina estimado (ml/min)	Média±DP	101,9±38,8	68,3±40,1	0,000
	Md	105	62	
	Variação	20,0 - 204,0	7,1 - 204,2	

p<0,05

Legenda: DP - desvio padrão, Md – mediana, RBPu – proteína carreadora do retinol

Na tabela 11 verifica-se associação significativa entre os valores normais de RBPu com os valores normais de creatinina e uréia e com os valores elevados de clearance estimado de creatinina. Não se identificou associação entre os valores de RBPu com sódio e potássio.

As análises a seguir, apresentadas nas tabelas 12 e 13, foram realizadas sem levar em consideração a interferência conjunta de outras variáveis. Desta forma analisou-se como a creatinina e a RBPu interferem nas demais variáveis.

Em geral, as razões de chances (OR) são significativas quando o intervalo de confiança não passa pelo 1, ou são maiores ou são menores.

As variáveis que apresentaram associação ou tendência a associação na análise univariada em relação à creatinina plasmática foram idade, sexo, clearance de creatinina estimado, uréia, potássio, FE_{Na} , APACHE II, proteína e bilirrubina urinária. Na tabela 12 são mostradas somente as variáveis que apresentaram associação com a creatinina.

Tabela 12. Análise univariada entre os valores de creatinina e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). São Paulo, 2003.

Uréia							
Creatinina	≤40 mg/dl		>40 md/dl		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤1,2 mg/dl	51	94	30	65	1	-	-
>1,2 mg/dl	3	6	16	35	9,07	2,44	33,70

FE_{Na}							
	≤1%		>1,1%		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤1,2 mg/dl	46	90	34	71	1	-	-
>1,2 mg/dl	5	10	14	29	3,79	1,24	11,53

Legenda: OR – *odds ratio*, IC – intervalo de confiança, FE_{Na} – fração de excreção de sódio

A tabela 12 mostra que pacientes que apresentam valores de creatinina acima de 1,2 mg/dl tem aproximadamente nove vezes mais chances de terem valores de uréia acima de 40 mg/dl e quatro vezes mais chances de terem valores de FE_{Na} acima de 1,1%

As variáveis que apresentaram associação ou tendência à associação na análise univariada em relação à RBPu foram idade, peso, IMC, clearance de

creatinina estimado, creatinina, uréia, sódio, FE_{Na} , antecedente de doença renal, antecedente de vasculopatia, antecedente de neoplasia, uso de antiinflamatório não-hormonal, uso de antineoplásicos, APACHE II, PAS mínima, PAD mínima, proteína e bilirrubina urinária. Na tabela 13 são mostradas somente as variáveis que apresentaram associação com a RBPu.

Tabela 13. Análise univariada entre os valores da RBPu e as variáveis laboratoriais do estudo (n=100). São Paulo, 2003.

Uréia							
RBPu	≤40 mg/dl		>40 mg/dl		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤0,53 mg/l	43	80	25	56	1	-	-
>0,53 mg/l	11	20	20	44	3,13	1,29	7,58
Creatinina							
RBPu	≤1,2 mg/dl		>1,2 mg/dl		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤0,53 mg/l	60	75	8	42	1	-	-
>0,53 mg/l	20	25	11	58	4,13	1,46	11,69
Sódio							
RBPu	≤145 mEq/l		>145 mEq/l		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤0,53 mg/l	66	97	29	94	1	-	-
>0,53 mg/l	2	3	2	7	2,28	0,31	16,95
FE_{Na}							
RBPu	≤1%		>1,1%		OR	IC (95%)	
	n	%	n	%		Limite inferior	Limite superior
≤0,53 mg/l	36	71	32	67	1	-	-
>0,53 mg/l	15	30	16	33	1,20	0,51	2,81

Legenda: OR – *odds ratio*, IC – intervalo de confiança, RBPu – proteína carreadora do retinol, FE_{Na} – fração de excreção de sódio

A tabela 13 mostra que os pacientes que apresentam valores de RBPu alterados têm aproximadamente três vezes mais chances de terem valores de

uréia acima de 40 mg/dl, quatro vezes mais chances de terem valores de creatinina acima de 1,2 mg/dl, duas vezes mais chances de terem valores de sódio acima de 145 mEq/l e uma vez mais chance de terem valores de FE_{Na} acima de 1,1%.

5.4 Análise da sensibilidade e da especificidade da RBPu, considerando a creatinina plasmática como padrão para indicador de lesão

A área sob a curva ROC, parâmetro que avalia a habilidade preditiva, foi calculada com IC95%, conforme apresentado na figura 2. A classificação para a habilidade discriminatória via área sob a curva ROC foi assim considerada: 0,51-0,70, fraca; 0,71-0,90, moderada; acima de 0,90, alta.⁽³⁴⁾

A medida de sensibilidade e de especificidade da RBPu apresentou a área sob a curva ROC = 0,697, erro padrão = 0,072, IC (95%) = 0,596 – 0,785. Mostrou que pacientes com RBPu >1,47 têm chance 4,63 vezes maior de apresentar creatinina >1,2 mg/dl do que creatinina ≤1,2 mg/dl.

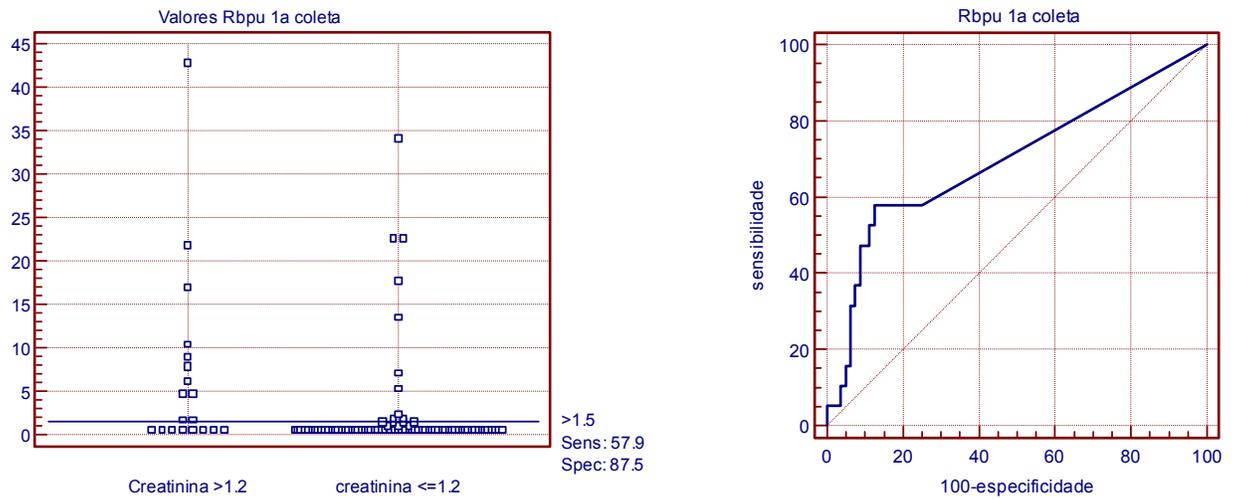


Figura 2. Análise da curva ROC da proteína carreadora do retinol urinária (RBPu) (n=100). São Paulo, 2003.

A acurácia global da RBPu como teste diagnóstico, demonstrada pelo resultado da área sob a curva ROC, foi fraca.

6. DISCUSSÃO

A IRA é caracterizada como uma síndrome, freqüentemente resultante de uma abrupta e transitória diminuição do fluxo sanguíneo renal e associada à falência de múltiplos órgãos e sepse.⁽³⁵⁾

Enquanto a definição da IRA parece ter um consenso, os critérios para o seu diagnóstico apresentam uma variedade de considerações relacionadas, principalmente, às alterações na concentração plasmática de creatinina. Entre esses critérios, considera-se para a IRA o aumento da creatinina plasmática em 0,5 mg/dl em relação ao valor de base e para a insuficiência renal crônica um aumento de 1,5 mg/dl.^(5,36)

Neste estudo, utilizou-se como critério para o diagnóstico de IRA, para fins de análise e associação da creatinina com as demais variáveis, valores de creatinina iguais ou menores que 1,2 mg/dl como função renal normal e valores maiores que 1,2 mg/dl como função renal alterada.

Vale ressaltar que, apesar de a creatinina e a uréia serem marcadores utilizados rotineiramente na avaliação clínica, sua sensibilidade e sua especificidade são questionáveis, uma vez que, tanto a creatinina quanto a uréia, não fornecem dados evolutivos logo após a ocorrência da disfunção renal, comprometendo a escolha do melhor momento para a sua coleta e avaliação.^(37,38,39)

Relatos clínicos relacionados à baixa sensibilidade da creatinina têm sido demonstrados. Destaca-se o estudo de Liño, 2001, em que se observou que 39% dos pacientes admitidos em um hospital apresentavam creatinina

plasmática normal (menor que 1,5 mg/dl) e 22% apresentavam insuficiência renal instalada (creatinina maior que 3,0 mg/dl). A mortalidade foi significativamente superior nos pacientes com creatinina plasmática normal na admissão. ⁽⁹⁾

A baixa sensibilidade desses marcadores e a progressiva gravidade dos pacientes acometidos pela IRA em UTIs alertam para a definição de marcadores de avaliação da função renal mais precoces e precisos, que poderão ter maior impacto no tratamento da IRA. Adicionalmente, apesar das diversas manobras clínicas de resgate da função renal por meio de métodos dialíticos mais fisiológicos e eficazes, não se tem observado redução na taxa de mortalidade, que gira em torno de 50% e que se justifica não somente pela sua ocorrência isolada, mas pelo desencadeamento de complicações severas. ⁽⁴⁰⁾

Nesse contexto, este estudo avaliou o comportamento discriminatório da creatinina plasmática e da RBPu para a disfunção renal em pacientes de UTI.

Os resultados da caracterização da amostra do estudo mostraram uma discreta prevalência de pacientes cirúrgicos em comparação aos pacientes clínicos. As alterações sistêmicas mais freqüentes foram as cardiovasculares. Foi observada, também, uma prevalência de pacientes do sexo masculino, geriátricos, com idade acima de 65 anos.

Estas características: sexo masculino, geriátrico, cirúrgico e portador de patologias do sistema cardiovascular coincidem o perfil dos pacientes internados nas UTIs. Harrison, 2004, em análise em um banco de dados de

UTIs, verificou que, das 129.647 admissões, 59% dos pacientes eram do sexo masculino e com idade média de 63 anos.⁽⁴¹⁾

O envelhecimento da população geral, associado ao avanço tecnológico, se, por um lado, propiciou melhora na expectativa de vida dos pacientes de UTI, por outro, contribuiu para a elevação da gravidade, observando-se nítida mudança no perfil de risco.^(5,40,42,43,44)

A doença coronariana acompanhou o envelhecimento da população. No Brasil, em 2000, segundo dados do Sistema Único de Saúde, ocorreram 398 mil internações por insuficiência coronariana. No grupo de pacientes com idades superiores a 60 anos, a doença coronariana foi a principal causa de internação.⁽⁴⁵⁾

Brivet e colaboradores mostraram que a idade e os antecedentes clínicos são fatores preditivos para IRA em pacientes internados em UTIs. Esses dados foram corroborados por Lião e colaboradores, que encontraram como variáveis associadas à IRA a idade, o gênero, a ventilação assistida, a hipotensão e a oligúria.^(9,42)

Quanto à avaliação da função renal da amostra, observou-se neste estudo que a maioria dos pacientes admitidos na UTI apresentavam valores de creatinina abaixo de 1,2 mg/dl, enquanto a RBPu esteve alterada em maior proporção. Esse fato sugere que a RBPu pode ter sinalizado algum distúrbio renal, possivelmente tubular, ainda não detectado pela creatinina.

Adicionalmente, quando os antecedentes clínicos da amostra foram comparados com a creatinina e a RBPu, observou-se que a presença de

doença renal, vasculopatia e neoplasia apresentaram uma tendência à associação apenas com a RBPu alterada. Essas morbidades são consideradas variáveis importantes na identificação de pacientes de risco para a disfunção renal, assim como influenciam no prognóstico. Esse dado associado ao fato de a coleta de dados ter sido realizada nas primeiras horas de admissão na UTI, sugere que a RBPu apresentou um melhor poder discriminatório que a creatinina na identificação de pacientes de risco para a disfunção renal.⁽⁴²⁾

Entre as outras variáveis estudadas, a análise do uso da ventilação invasiva não apresentou relação com a creatinina alterada, porém observou-se associação dessa terapia com os valores alterados de RBPu. A correlação entre ventilação invasiva e IRA tem sido considerada indicador de prognósticos ruins e de maiores chances de óbito.^(9,42)

Quanto à terapêutica medicamentosa, não foi observada associação da creatinina e da RBPu com medicamentos nefrotóxicos em uso, como determinadas classes de antibióticos, inibidores da enzima conversora, antineoplásicos, imunossupressores, diuréticos e contrastes radiológicos. O uso de droga vasoativa, porém, foi associado a creatinina e RBPu alteradas. Ressalte-se que, neste estudo, as drogas vasoativas mais utilizadas foram a noradrenalina, a nitroglicerina, a dobutamina e o nitroprussiato de sódio.

As drogas vasoativas são utilizadas como terapêutica para aumentar o débito cardíaco ou a pressão arterial média, melhorando o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente protegendo o rim. Porém, estudos mostram que essa relação requer uma melhor fundamentação, com ensaios clínicos

controlados.⁽⁴⁶⁾ O uso da noradrenalina em pacientes de UTI com hipotensão e a evidência de ocorrência da disfunção renal ainda são controversos. No entanto, há relatos de que o uso da noradrenalina está relacionado à diminuição do fluxo sanguíneo renal, uma vez que ela induz a vasoconstrição via estimulação alfa-adrenérgica, podendo ocasionar uma diminuição da perfusão dos órgãos. A resistência vascular pode aumentar proporcionalmente à pressão de perfusão diminuindo o fluxo sanguíneo, particularmente no rim.⁽⁴⁷⁾

Os valores normais da RBPu foram relacionados ao uso de antiinflamatórios não-hormonais. Esse dado confirma relatos anteriores referentes ao uso desses fármacos e a ocorrência de lesão renal. Sabe-se que, apesar de interferirem na síntese de prostaglandinas reno-protetoras por meio da inibição das ciclooxigenases I e II, quando administrados isoladamente e, na ausência de outros fatores de risco para a IRA, o seu potencial nefrotóxico é questionável.⁽⁴⁸⁾

Apesar das características de risco para IRA observadas neste estudo (idade avançada e doença cardiovascular), foi constatada a ausência de associação entre a RBPu e o uso desses fármacos. Isso pode se apoiar no fato de que o risco dos pacientes desenvolverem IRA hospitalar é geralmente associado a mais de um insulto. Frequentemente encontra-se uma combinação de insultos agudos, como a exposição a antibióticos aminoglicosídeos e a sepse; o uso de radiofármacos e inibidor da angiotensina ou tratamento com antiinflamatório não-hormonal e a presença de insuficiência cardíaca congestiva.^(5,43)

No que diz respeito à análise urinária por meio de fita reagente, observou-se neste estudo que a ausência de proteína urinária mostrou associação com os valores normais de creatinina e RBPu. Bilirrubina e proteína urinárias normais associadas ao alto fluxo urinário mostraram relação com valores normais de RBPu.

A elevação da proteinúria, mais especificamente a albumina, está associada à disfunção glomerular por aumento da permeabilidade da membrana, determinando a detecção dessa proteína na urina somente na presença de disfunção glomerular.⁽¹⁴⁾ A presença de bilirrubina na urina pode significar disfunção hepática e, conseqüentemente, estar associada à icterícia que, segundo Lião, pode ter relação com a evolução da IRA.⁽⁹⁾ Os resultados deste estudo confirmam esses dados, uma vez que a ausência de proteinúria e a relação entre a bilirrubina urinária e o fluxo urinário normal apresentaram associação com valores normais de creatinina e RBPu.⁽³⁾

Prosseguindo na análise das variáveis clínicas, não foi constatada relação entre a pressão arterial e a creatinina alterada, no entanto, as pressões sistólica e diastólica mínimas foram estatisticamente menores para o grupo de pacientes com RBPu alterada. À saber, a pressão arterial média compatível com uma adequada perfusão renal não está bem estabelecida, porém considera-se adequada uma média em torno de 70 mmHg. Neste estudo os valores encontrados foram inferiores a esse.⁽⁴⁹⁾ Conforme já comentado anteriormente, segundo Lião, a hipotensão, caracterizada pela diminuição da

pressão diastólica mínima, pode ser considerada um fator de pior prognóstico para IRA.⁽⁹⁾

Quanto ao APACHE II, constatou-se associação entre os escores elevados e os valores elevados de creatinina e RBPu. Ressalte-se que a creatinina elevada, como uma variável do APACHE II, pode ter contribuído para a elevação total do score e, da mesma forma, variáveis clínicas que neste estudo mostraram associação com a RBPu, sódio e creatinina plasmáticos, pressão arterial média e presença de doença crônica também são componentes do APACHE II.

Há também que se considerar que os escores de mortalidade e gravidade de pacientes, como o APACHE II, segundo estudos sobre IRA, têm baixa acurácia como índice preditivo de mortalidade dos pacientes.^(9,40) A associação entre a admissão e o resultado subsequente é preditiva na suposição de que o paciente não recebeu tratamento. Assim, conclusões prognósticas ditadas por escores que não consideram as iniciativas de tratamento implementadas a partir da síntese diagnóstica inicial, não conferem confiabilidade para as expectativas referentes ao paciente de terapia intensiva. Torna-se, portanto, compulsória a adoção de índices de validação adicional, para avaliar morbidade longitudinalmente durante a permanência na UTI.⁽³⁷⁾

Apenas como dado complementar e apesar de não ter sido apresentado, foram identificados quatro óbitos entre os pacientes do estudo, dos quais quatro apresentavam RBPu alterada e dois creatinina plasmática alterada. Ressalte-se

que os valores de APACHE II nesses pacientes estavam entre 15 e 75% de risco de mortalidade.

Quanto às variáveis laboratoriais, os achados deste estudo confirmaram correlação da creatinina plasmática e RBPu com os marcadores de função classicamente utilizados: uréia, creatinina e clearance de creatinina estimado. Quando os dados foram submetidos à análise univariada identificou-se ainda a associação da creatinina plasmática e RBPu com a fração de excreção de sódio.

Esses dados sinalizam para um poder discriminatório relativamente satisfatório para esses marcadores. Ressalte-se a melhor performance global da RBPu, uma vez que mostrou maior abrangência quando consideradas as variáveis clínicas relacionadas à ocorrência de lesão renal.

O estudo da acurácia da RBPu como teste diagnóstico mostrou-se fraco. Esse achado não refuta as qualidades dessa enzima como bom marcador de função renal, porém há necessidade de estudos longitudinais para obtenção de dados mais conclusivos.

Sumariamente, os achados deste estudo reforçaram o perfil de pacientes de UTIs, geriátricos, do sexo masculino, com doenças cardiovasculares e com função renal normal na admissão à UTI. Os marcadores de função renal que apresentaram melhor poder discriminatório foram a creatinina e a uréia plasmáticas, o clearance de creatinina estimado e a RBPu.

Adicionalmente, os resultados do estudo mostraram que a RBPu, apesar das fracas sensibilidade e especificidade encontradas no estudo, pode ser

considerada na clínica como o marcador de melhor desempenho diagnóstico em pacientes com risco para a ocorrência de IRA quando comparada aos marcadores usados rotineiramente. Além disso, apresenta outras características de um bom teste diagnóstico: é um método prático e não-invasivo e o seu custo poderá ser reduzido à medida que o uso se torne mais freqüente.

7. CONCLUSÕES

- A amostra de pacientes do estudo caracterizou-se por indivíduos de sexo masculino, geriátricos e portadores de doenças cardiovasculares.
- Os pacientes foram admitidos na UTI com função renal normal, ou seja, valores de creatinina plasmática iguais ou menores que 1,2 mg/dl.
- A creatinina plasmática mostrou relação significativa com gênero, idade, o uso de drogas vasoativas, proteinúria e APACHE II.
- A RBPu esteve associada ao uso de ventilação invasiva; temperatura > 37,5°C, uso de antiinflamatório não-hormonal e drogas vasoativas; proteinúria; bilirrubinúria; fluxo urinário; pressão diastólica e sistólica mínimas e APACHE II.
- A creatinina plasmática e a RBPu apresentaram associação com os marcadores de função classicamente utilizados: uréia e creatinina plasmáticas, clearance de creatinina estimado e fração de excreção de sódio.
- A sensibilidade e a especificidade da RBPu como marcador de lesão renal mostrou-se fraca.

REFERÊNCIAS E BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

8. REFERÊNCIAS

- (1) Santos OFP, Boim MA, Schor N. Insuficiência renal aguda. In: Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.268-275.
- (2) Burdmann EA, Oliveira MB, Santos OFP. Epidemiologia. In: Schor N. Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 1997. p.1-7.
- (3) Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM, Rector FC. The kidney. 6th ed. Philadelphia: WR Saunders; 2000. p.1201-1262.
- (4) Cruz J, David Neto E, Magalhães RL, Alves MAVFR, Serpa RG, Salgado Filho N, Praxedes JN. Atualidades em nefrologia. São Paulo: Sarvier; 1995.
- (5) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334(22):1448-1460.
- (6) Coll E, Bottey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000; 36(1):29-34.
- (7) Kos J, Stabuc B, Cimmerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. Clin Chem 1998; 44(12):2556-2557.
- (8) Treseler KM. Clinical laboratory and diagnostic tests. 3rd ed. Califórnia: Appleton & Lange; 1995.
- (9) Liaño F, Pascual J. Acute renal failure: causes and prognosis. [monograph online] 2001. Disponível em: http://www.kidneyatlas.org/book1/adk1_08.pdf?Proc=6 (27 jan 2002).

- (10) Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure. *Am Fam Physician* 2000; 61(7):2077-88.
- (11) Fischbach FC. Exames laboratoriais e diagnósticos. Trad. de Ivone Evangelista Cabral 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
- (12) Pereira AB. Avaliação da função renal. [online]. São Paulo: Laboratório Fleury; 2001. Disponível em: < <http://www.fleury.com.br> > (22 mar 2002).
- (13) Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(7):585-92.
- (14) Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. Avaliação clínica e laboratorial da função renal; p. 268-75.
- (15) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- (16). Levey AS, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. [Ann Intern Med 1999; 130 \(6\): 461-70.](#)
- (17) Richard R. Clinical laboratory medicine. St. Louis: Mosby; 1995.
- (18) Rose BD. Up date in nephrology and hypertension. Wellesley: MacGraw-Hill; 1994.
- (19) Price RG. The role of NAG (N-acetyl-β-D-glicosaminidase) in diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):S14-19.
- (20) Lam CWK. Clinical Enzymology Department of Chemical Pathology. The Chinese University of Hong Kong. [online]. Hong Kong; 1999. Disponível em : < <http://www.cpy.cuhk.ed.hk/> > (16 mar 2002).

- (21) Gonick HC, Kramer HJ, Schapiro AE. Urinary-glucuronidase activity in renal disease. *Arch Intern Med* 1973; 132(1):63-69.
- (22) Pereira AB, Nishida SK, Vieira JG Lombardi MT, Silva MS, Ajzen H et al. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 1993; 39(3):472-6.
- (23) Bernard AM, Vyskocil AA, Mathieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987; 33(6):775-9.
- (24) Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 86(2):109-14.
- (25) ARUP Guide to clinical laboratory testing. Retinol Binding Protein. [online]. Disponível em : http://www.aruplab.com/guides/clt/tests/clt_164.htm (7 mai 2002).
- (26) Knaus WA, Draper EA, Wagner D, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-29.
- (27) Rask L, Anundi H, Bohme J, Eriksson V, Fredriksson A, Nilson SF et al. The retinol-binding protein. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1980; 154:45-61.
- (28) Hospital Israelita Albert Einstein. Manual de Procedimentos do Laboratório Clínico: proteína ligadora do retinol. São Paulo; 2002.
- (29) Magalhães MN, Lima ACP. Noções de probabilidade e estatística. 2ª ed. São Paulo: IME-USP; 2000.
- (30) Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric statistics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.

- (31) Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
- (32) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3^a ed. Porto Alegre: Artmed; 1996.
- (33) Beck JR, Schultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. Arch Pathol Lab Med 1986; 110(1):13-20.
- (34) Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science 1988; 240(4857):1285-93.
- (35) Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9(4):427-34.
- (36) Blosser SA, Geisinger PS, Kauffman CA, Groff JA, Kauffman GLR, Smith JSJ. Incidence, cause and outcome of acute renal failure in critically ill patients. Crit Care Med 1999; 27(Suppl 12):A123
- (37) Palevsky PM, Metnitz PGH, Piccinni P, Vinsonneau C. Selection of endpoints for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. Curr Opin Crit Care 2002; 8(6):515-8.
- (38) Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(3):543-51.
- (39) Dehne MG, Muhling J, Papke G, Nopens H, Kuntzsch U, Hempelmann G. Unrecognized renal damage in critically ill patients. Ren Fail 1999; 21(6):695-706.

- (40) Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5):1350-7.
- (41) Harrison DA, Brady AR, Rowan K. Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2004; 8(2):R99-R111.
- (42) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24(2):192-8.
- (43) Dishart MK, Kellum JA. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs* 2000; 59(1):79-91.
- (44) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489-94.
- (45) Guimarães JI. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. [online]. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(Suppl 4). Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2002/7905/default.asp> (10 jun 2004).
- (46) Lee RW, Di Giantomasso D, Mayp C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18(1):53-74.
- (47) Bellomo R, Di Giantomasso D. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 2001; 5(6):294-8.
- (48) Hosaka EM, Santos OF, Seguro AC, Vattimo MFF. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004, 37(7):979-85

(49) O'Leary MJ, Bihari DJ. Preventing renal failure in the critically ill: there are no magic bullets—just high quality intensive care. *BMJ* 2001; 322(7300):1437-9.

9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Albright RC. Acute renal failure: a practical update. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:67-74.

Câmara NO, Matos AC, Rodrigues DA, Pereira AB, Silva AP. Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 2001; 357(9259): 856-7.

Ellis BG, Tucker SM, Thomsom AE, Price RG. Presence of serum and tissue forms of *N-acetyl- β -glucosaminidase* in urine from patients with renal disease. *Clin Chim Acta* 1975; 64:195-202.

Hadad SJ, Boim MA, Schor N. Biologia celular. In: Schor N. Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 13-9.

Hudak CM, Gallo BM. Cuidados intensivos em enfermagem: uma abordagem holística. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 474-98.

Jenkins MA. Clinical application of capillary electrophoresis to unconcentrated human urine proteins. [online]. Austrália: La Trobe University, 1997. Disponível em: < <http://www.lumc.com.au/> > (22 mar 2002).

Laranja SMR, Boim MA, Schor N. IRA isquêmica: necrose tubular aguda. In: Schor N. Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 1997. p.143-62.

Neimark A, Fidirkin A, Celovalnikova. Enzymuria as early marker of interstitial nephritis. *Intern Urol Nephrol* 1997; 29(2):137-40.

Santos BFC, Anção MS, Korn D, Santos OFP. Insuficiência renal aguda. In: Knobel E. Conduas no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 1994. p. 386-98.

Seguro AC, Kudo LH, Helou CMB. Função tubular. In: Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 29-38.

Sesso, R. Nefrite intersticial e insuficiência renal aguda. J Bras Nefrol 1991;13: 31-2.

Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF. Urinary *N-acetyl-β-D-glicosaminidase* activities in patients with renal disease. Br Med J 1975; 3(5980): 408-11.

Welwood JM, Price RG, Ellis BG, Thompson AE. A note on the practical aspects of the assay of *N-acetyl-β-glicosaminidase* in human urine. Clin Chim Acta 1976; 69(1):85-91.

ANEXOS**Anexo 1. Consentimento livre e esclarecido**

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado de forma alguma.

Esta pesquisa consiste na coleta de duas amostras de urina (na admissão e entre 48 horas após a admissão). A urina será coletada por micção espontânea ou pela sonda vesical, caso esteja instalada. Caso necessário e se você tiver uma amostra de sangue já coletada pelo laboratório, estarei analisando os seguintes exames que avaliam a função do rim: uréia, creatinina, sódio e potássio. Todo o procedimento não representa nenhum tipo de risco, assim como não acarretará custos ao paciente e família. A pesquisa consiste também, na coleta de informações no prontuário do paciente com a garantia do sigilo das informações coletadas e da identidade do paciente. Caso seja identificada alteração no resultado da análise da amostra de urina o médico responsável pelo paciente será comunicado pelo pesquisador.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: variáveis clínicas e proteína carreadora do retinol urinária (RBPu)

Pesquisadora: Cristina Satoko Mizoi Hokama

Telefone para contato: -----

Cristina Satoko Mizoi Hokama

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____
_____, RG _____, abaixo assinado, concordo em
participar do **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES DE
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: variáveis clínicas e proteína
carreadora do retinol urinária (RBPu)**, como sujeito. Fui devidamente
informado e esclarecido pela pesquisadora Cristina Satoko Mizoi Hokama,
sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que
posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à
qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/
assistência/tratamento.

Local e data _____

Nome: _____

Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Anexo 2. Formulário

Iniciais do nome: _____

Leito: _____

Prontuário: _____

Passagem: _____

ETIQUETA DE IDENTIFICAÇÃO

Universidade de São Paulo**Escola de Enfermagem****Departamento de Enfermagem Médico Cirúrgica****INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****1) Identificação:**

Data internação na UTI: __/__/__

Horário de internação: _____h

a) Procedência: residência UPA Centro Cirúrgico outro _____**b) Sexo:** masculino feminino

c) Peso: _____Kg

d) Altura: _____cm

2) Causa da internação: _____ Clínico cirúrgico**3) Antecedentes clínicos:** hipertensão diabetes mellitus doença cardíaca doença renal vasculopatia neoplasia doença hepática outro _____**4) Medicamentos em uso nos últimos 5 dias:** antibiótico antiinflamatório não hormonal inibidores da ECA diuréticos imunossupressores antineoplásicos**Alta da UTI:**

Data: __/__/__

Hora: _____

5) Coleta de urina:

1º coleta de dados

Data: __/__/__ hora: _____

 micção espontânea SVD

6) Coleta de dados:

Dados do prontuário	(_ / _ / _)
Creatinina plasmática (0,8 a 1,2 mg/dl)	
Uréia plasmática (10-40 mg/dl)	
Sódio plasmático (135 – 145 mEq/l)	
Potássio plasmático (3,5 – 5,0 mEq/l)	
Clearance de creatinina estimado	
Temperatura - acima de 37,5° C	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Fluxo urinário (ml/hora)	
PAS máxima (mmhg)	
PAS mínima (mmhg)	
PAD máxima (mmhg)	
PAD mínima (mmhg)	
Ventilação I = invasiva NI = não invasiva PEEP	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NI
Antibióticos	<input type="checkbox"/> beta lactâmicos <input type="checkbox"/> aminoglicosídeos <input type="checkbox"/> rifampicina <input type="checkbox"/> vancomicina <input type="checkbox"/> sulfonamida <input type="checkbox"/> anfotericina <input type="checkbox"/> pentamidina <input type="checkbox"/> aciclovir <input type="checkbox"/> forcartet
drogas vasoativas	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
anti-inflamatório não-hormonal	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
diuréticos	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
antineoplásicos	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
agentes uricosúricos	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
imunossupressores	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
inibidores da enzima conversora	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
contraste radiológico nas últimas 96 h	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
diálise	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

gasometria (pH e HCO ₃)	pH HCO ₃
coma	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
icterícia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
APACHE II	
Dados da pesquisa	
a) RBPu	
b) Fração de excreção de sódio (%)	
Uroanálise (fita)	
Proteína (negativo)	
pH (4,6 – 8,0)	
Sangue (negativo)	
Cetonas (negativo)	
Bibirrubina (negativo)	
Glicose (negativo)	

RBPu = <0,53 mg/l

Cr - 0,8 a 1,2 mg/dl

U - 10 a 40 mg/dl

K - 3,5 a 5,0 mEq / l

Na - 135 - 145 mEq/l

Cálculo de Clearance de Creatinina estimado - Fórmula de Cockcroft Gault (80 a 120 ml/min)

$$\text{RFGe} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} : \text{Cr} \times 72 \text{ (ml/min)}$$

- idade em anos
- peso em k
- Cr = mg/dl
- homens x 1,00 / mulheres x 0,85

$$\text{FE}_{\text{Na}} = \text{NaU(mEq/l)} \times \text{CrS(mg/dl)} : \text{NaS(mEq/L)} \times \text{CrU(mg/L)}$$

- FE_{Na} < 1% normal
- FE_{Na} > 1% pré-renal
- FE_{Na} < 2% necrose tubular aguda
- FE_{Na} entre 1 e 2% indeterminado

APACHE II - risco de mortalidade

- 0 - 4 pontos - 4%
- 5 - 9 pontos - 8%
- 10 - 14 pontos - 15%
- 15 - 19 pontos - 25%
- 20 - 24 pontos - 40%
- 25 - 29 pontos - 55%
- 30 - 34 pontos - 75%
- >34 pontos - 85%

Anexo 3. Técnica para coleta de urina

As amostras de urina podem ser colhidas de acordo com as seguintes técnicas:

- Primeira amostra da manhã
- **Amostra única aleatória**
- Amostra por período curto determinado
- Amostra por período longo determinado (12 horas ou 24 horas)
- Amostra cateterizada ou por cateter de demora
- Amostras de dupla micção
- Amostra por técnica limpa (jato médio)

Amostra única aleatória

A primeira micção da manhã fornece amostra particularmente útil, pois geralmente é mais concentrada e, assim, mais propensa a revelar anormalidades, bem como a presença de substâncias. Também é relativamente desprovida de influências alimentares e alterações devidas à atividade física, por ser colhida após um período de jejum e repouso.

O paciente deve urinar em um recipiente limpo e seco, como comadre ou papagaio. A amostra é imediatamente transferida para um recipiente apropriado. Se a amostra for colhida de cateter vesical de demora, deve-se clampar a extensão da bolsa coletora por volta de 15 minutos e limpar o local com antisséptico antes de aspirar uma amostra com agulha e seringa.

Se a amostra não for refrigerada dentro de uma hora após a coleta, podem ocorrer as seguintes alterações de composição:

- As bactérias na urina decompõem a uréia, convertendo-a em amônia e produzindo uma urina alcalina.
- Os cilindros urinários se decompõem.
- As hemácias são lisadas por urina hipotônica.
- O pH muito baixo ou muito alto pode afetar componentes celulares.