

EDITORIAIS

Um momento para a reflexão..... 133
Eduardo Passos

Duas décadas de contribuições do Serviço de Endocrinologia do HCPA.....135
Rogério Friedman

Um vínculo duradouro.....137
Sérgio Pinto Machado

Faculdade de Medicina da UFRGS: Uma história de 100 anos!..... 139
Pedro Gus

The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy
A curva de características operacionais do receptor na avaliação de amostra aleatória de urina como forma de triagem para nefropatia diabética.....141
Themis Zelmanovitz, Jorge L. Gross, Jarbas L. Oliveira, Alexandre Paggi, Mariana Tatsch, Mirela J. Azevedo

Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients
A hiperfiltração glomerular está associada a alterações de pressão sanguínea em pacientes DMDI normotensivos 148
Miriam Pecis, Mirela J. Azevedo, Jorge L. Gross

Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy
A proteinúria ainda é útil para triagem e diagnóstico de nefropatia diabética sintomática.....156
Themis Zelmanovitz, Jorge L. Gross, Jarbas Oliveira, Mirela J. de Azevedo

Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients
Taxa de excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular em pacientes.....163 com diabetes tipo 2 e apenas um rim
Sandra P. Silveiro, Luciana da Costa, Maristela O. Beck, Jorge L. Gross

ARTIGOS ORIGINAIS

Labor induction with misoprostol versus dinoprostone:A meta-analysis of seven randomized trials170
Indução do parto com misoprostol versus dinoprostone: uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados
Sérgio Martins-Costa, Luciana Bertoldi Nucci, José Geraldo Lopes Ramos

Induction of intrabdominal adhesion formation by a polypropylene mesh prosthesis: An experimental study in rats.....	177
Indução de aderência intrabdômnal por prótese de retícula de polipropileno: estudo experimental em ratos	
<i>Richard R. Gurski, Carlos C. Schirmer, Jeverson Wagner, Gustavo L. Berlim, Marcelo F. Müller, Plauto E. Beck, Juliana Weidlich, Betina Teruchkin, Alexandre V. Schwarzbold, Cristina S. M. Leite, Mariana F. Tatsch, Maurício Saueressig, Maria I. Edelweiss, Cleber D. P. Kruel</i>	

Avaliação pré-operatória dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago.....	181
Preoperative assessment of delayed hypersensitivity skin tests and lymphocyte count in patients with epidermoid esophageal carcinoma	
<i>Richard R. Gurski, Carlos C. Schirmer, André Ricardo P. da Rosa, Wellington G. dos Santos, Cleber D. P. Kruel, Loreno Brentano</i>	

Tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	188
Drug therapy for acute myocardial infarction at Hospital de Clínicas de Porto Alegre	
<i>Solano Vinícius Berger, Daniele Fricke, Paulo Dornelles Picon</i>	

COMUNICAÇÃO

Desenvolvimento e implantação do sistema informatizado para a escala mensal do pessoal de enfermagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	
Development and implementation of an information system for the monthly, personnel nursing schedule at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	197
<i>Valéria de Sá Sottomaior, Luiz Adriano A. Ferreira, Lia Brandt Funcke</i>	

ARTIGO ESPECIAL

Sinusite e asma	
Sinusitis and asthma.....	204
<i>Carlo Sasso Faccin, Gabriel Kuhl</i>	

RELATO DE CASO

Heterogeneidade dos cordomas intracranianos: relato de dois casos	
Cranial chordoma heterogeneity: Two case reports.....	210
<i>Yherar Lavic Serrano Guerin, Márcia Barcaro, Grace Castro Silva, Ane Cristine Z. Monteiro, Nelson Ferreira, Mauro A. Czepielewski</i>	

SESSÃO ANATOMO-CLÍNICA

Doença de Nieman-Pick	
Nieman-Pick's disease.....	214
<i>Mauro Silva de Athayde Bohrer, Luise Meurer, Rafael Varela Gonzaga, Letícia Rasia de Mello, Maria Luiza M. Gleisner</i>	

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	224
-----------------------------	-----

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION.....	227
---	-----

Um momento para a reflexão

O ano de 1998 é especialmente importante para a *Revista HCPA* pela comemoração dos 100 anos da Faculdade de Medicina. Nos editoriais que se seguem, os leitores desta *Revista* encontrarão motivos para refletir sobre a importância desta data. O Professor Pedro Gus relata brevemente a história da instituição, ao mesmo tempo em que ressalta a persistência e a vontade de alunos e professores para garantir a continuidade da escola. O editorial do Professor Sérgio Pinto Machado, Presidente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por sua vez, destaca a importância da ligação entre Faculdade e Hospital. Juntas, estas idéias são diretamente relevantes para a *Revista HCPA*. A *Revista* é, em muitos sentidos, a materialização da relação entre estas duas respeitáveis instituições, construída e mantida com o mesmo esforço e vontade de que falava o Professor Gus.

O conteúdo deste número da *Revista HCPA*, para o qual contamos com a participação do Dr. Rogério Friedman como editor convidado, reflete a qualidade do trabalho acadêmico que se realiza dentro do HCPA. O Dr. Friedman destaca aspectos inovadores da pesquisa na área de Endocrinologia, que, como mostra o conjunto de trabalhos selecionados por ele, tem uma repercussão impressionante em nível mundial. Esperamos que este conjunto de trabalhos possa servir como incentivo a nossos colaboradores, para que, no próximo ano, a *Revista* possa crescer com a submissão de muitos artigos originais que espelhem a produção admirável tanto de nossa Faculdade quanto de nosso Hospital.

A time for reflection

The year of 1998 is especially meaningful for *Revista HCPA*, because it is the year in which we celebrate the 100th anniversary of our School of Medicine. In the following pages, our readers will find enough reason to reflect about the significance of such a date. In his editorial, Professor Pedro Gus briefly outlines the history of the School of Medicine, and at the same

time emphasizes the persistence and will of students and professors, which enabled the school to overcome hard times. In addition, the editorial written by Professor Sérgio Pinto Machado, Chief Executive Officer of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, stresses the importance of the relationship between the School of Medicine and the Hospital. Taken together, the ideas foregrounded in these editorials are extremely relevant for *Revista HCPA*. In a number of ways, *Revista* materializes the relationship between these two worthy Institutions. This is a publication founded upon the same will, and impelled by the same effort, described by Dr. Gus.

The contents of this issue of *Revista HCPA*, in which Dr. Rogério Friedman is an invited Editor, reflect the high-quality academic work carried out at HCPA. Dr. Friedman highlights innovative aspects of the research being developed right here in the field of Endocrinology, which, as can be seen from the set of papers he selected, has an impressive repercussion world-wide. We hope that these works may serve as incentive for our collaborators, so that, in the coming year, *Revista HCPA* may grow with the submission of many original articles which will mirror the excellence of the scientific work developed both at the School of Medicine and at HCPA.

Eduardo Passos
Editor

Duas décadas de contribuições do serviço de endocrinologia do HCPA

A década de 70 marcou o início das atividades do Serviço de Endocrinologia do HCPA. O diabetes melito logo se mostrou como a doença endócrina mais prevalente e suas complicações crônicas, a maior causa de hospitalização. O Serviço passou, então, a dar a estas doenças a atenção devida, associando à assistência qualificada uma intensa atividade de pesquisa.

Nos anos 80, além da diversificação das linhas de investigação, que passaram a incluir metabolismo ósseo, doenças da tireóide, neuroendocrinologia e ginecologia endócrina, a pesquisa das complicações crônicas do diabetes evoluiu em qualidade, com a aquisição de novos métodos. Na década de 90, as primeiras publicações em revistas de impacto inauguraram um momento de reconhecimento internacional.

A produção científica do Serviço de Endocrinologia do HCPA vem crescendo em volume e qualidade. Uma rápida pesquisa no sistema Medline mostra 54 artigos publicados pelo grupo em revistas indexadas, de 1988 a 1998. Há várias outras publicações em revistas não indexadas, comunicações em congressos nacionais e internacionais e capítulos de livros. A produção assistencial é do mesmo nível. Com sete professores, três médicos contratados e cinco médicos residentes, o Serviço tem o segundo ambulatório em número de atendimentos na área clínica do HCPA, com uma média mensal de 1476 consultas (1).

Neste número da Revista do HCPA são reproduzidos artigos oriundos do Serviço de Endocrinologia, recentemente publicados internacionalmente. A nefropatia diabética acomete até 40% dos pacientes com diabetes melito. Acompanha-se de uma morbidade elevada e de outras complicações, como a retinopatia e a macroangiopatia. A detecção precoce da nefropatia é fundamental para a adoção de medidas preventivas ou paliativas. Os testes mais utilizados foram, classicamente, a proteinúria de 24 horas e, desde a década de 80, a excreção urinária de albumina (em urina de 24 horas). São exames trabalhosos para o paciente, com a necessidade de colher urina de 24 horas, com o tempo marcado precisamente. Os artigos aqui reproduzidos já permitiram estabelecer uma nova rotina no laboratório do HCPA: o paciente colhe uma amostra isolada de urina, em frasco esteril-

lizado; se a cultura afasta infecção, é medida a concentração urinária de proteína; se esta for acima de 431 mg/l, indica forte probabilidade de nefropatia clínica (2); se abaixo de 431 mg/l, procede-se à medida da concentração de albumina na mesma amostra. Se a concentração de albumina está abaixo de 17 mg/l (2), o paciente é normoalbuminúrico; acima de 17 mg/l (3), sugere microalbuminúria. Isto significa que, com uma única colheita, simplificada, de material, se pode fazer uma triagem muito precisa de nefropatia diabética, reduzindo custos e agilizando o diagnóstico.

No entanto, a presença de microalbuminúria já indica a presença de nefropatia diabética. Entender a patogênese da doença e os fatores associados é fundamental para estabelecer estratégias de prevenção. Inúmeras evidências apontam para anormalidades pressóricas sistêmicas ou intraglomerulares como associadas a ou predispondo à nefropatia (4). Resultados de estudos feitos no HCPA (5, 6) parecem confirmar estas associações.

Busca-se agora entender as bases moleculares da predisposição (muito provavelmente genética) para as anormalidades pressóricas e para a nefropatia diabética. Intercâmbios com centros da Inglaterra, Estados Unidos e Argentina estão abrindo novos caminhos. Com certeza, dos estudos em curso se originarão novos conhecimentos, com impacto para o entendimento da doença e com capacidade de transformar a realidade assistencial em nossa comunidade.

Rogério Friedman

***Chefe, Serviço de Patologia Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Editor Associado***

-
1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Plano Diretor de Investimentos. HCPA, 1998.
 2. Zelmanovitz T, Gross J L, Oliveira J, Azevedo M J. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998;21:1076-9.
 3. Zelmanovitz T, Gross J L, Oliveira J, Paggi A, Tatsch M, Azevedo M J. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20:516-9.
 4. Fischer A G, Pecis M, Azevedo M J, Gross J L. Nefropatia diabética e alterações de homeostase pressórica em pacientes diabéticos dependentes de insulina. *Rev Medicina ATM* 1997;2:119-22.
 5. Pecis M, Azevedo M J, Gross J L. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1329-33.
 6. Silveiro S P, Costa L A, Beck M O, Gross J L. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1521-4.

Um vínculo duradouro

Por ser uma instituição universitária, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem a produção de conhecimentos na área da saúde como uma de suas funções, ao lado da prestação de serviços assistenciais e do desenvolvimento de atividades de ensino. Como a presente edição da *Revista HCPA* pode comprovar, o nosso hospital, aliado a diferentes unidades da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, honra este compromisso, desenvolvendo pesquisas nas mais diversas especialidades, buscando disseminá-las ao maior número possível de pessoas e integrando-as plenamente ao contexto institucional.

Nada disso seria possível sem a estreita vinculação que existe entre o Hospital de Clínicas e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Uma das unidades da Universidade merece, no presente momento, destaque especial: a Faculdade de Medicina, que no dia 25 de julho completou 100 anos e que, durante todo o ano, está realizando inúmeras atividades para comemorar seu centenário.

Há um século, a Famed é parte da história do Rio Grande do Sul, fazendo-se presente nos mais importantes acontecimentos acadêmicos, políticos e socioculturais. Possuidora, ao longo de todo este período, de um corpo docente altamente qualificado, a Famed também extrapolou as fronteiras gaúchas, tornando-se referência no ensino da Medicina.

O Hospital de Clínicas, embora bem mais jovem — ainda não completou 30 anos —, tem, da mesma forma, se qualificado permanentemente e recebido o reconhecimento. Um exemplo marcante é a recente conquista do Prêmio Qualidade do Governo Federal na Categoria Especial Saúde. Tal distinção torna-se ainda mais significativa na medida em que o HCPA concorreu com outras 52 instituições públicas e, entre as 13 premiadas, foi a única da área da saúde agraciada.

Com características e objetivos comuns, ao longo de suas respectivas histórias a Faculdade de Medicina da UFRGS e o Hospital de Clínicas de

Porto Alegre estabeleceram um vínculo tão sólido que, hoje, é impossível imaginarmos a existência de uma instituição sem a outra; e tão forte que nos permite ter certeza de que o presente e o futuro da Medicina gaúcha passam por aqui.

Sérgio Pinto Machado

Presidente, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Faculdade de Medicina da UFRGS: Uma história de 100 anos!

Na fria noite de 25 de julho de 1898, os céus de Porto Alegre foram iluminados pelos coloridos “fogos de bengala” (assim se chamavam os fogos de artifícios de então), numa demonstração de júbilo dos jovens portoalegrenses, pela fundação, naquele dia, da Faculdade Livre de Medicina e Farmácia!

E a alegria era justificada: as escolas de Medicina que existiam eram quase inacessíveis, por sua localização – cursos na Europa ou em Salvador e no Rio de Janeiro. Também, as epidemias que grassavam com frequência no Rio provocavam o retorno de muitos alunos gaúchos e até mesmo a morte de alguns.

A escola de Medicina de Porto Alegre, resultante da fusão dos cursos já existentes de Farmácia e de Partos, foi a primeira Faculdade de Medicina brasileira criada no Brasil República e teve como seu primeiro diretor o Professor Protásio Alves.

Até esta histórica data para a Medicina no estado, havia no Rio Grande do Sul apenas um pequeno número de médicos (37), pois a doutrina positivista adotada pelo governo estadual permitia o exercício da profissão por práticos licenciados que se mostravam possuidores das habilidades necessárias para atendimento e cura de doenças. É óbvio que este fato não estimulava os jovens a saírem de seus lares para fazerem o curso de Medicina em outras terras, quando havia tantos praticando a profissão sem terem se afastado de casa e, até, com pouco estudo.

A política positivista explica, também, uma expressiva corrente imigratória, que trouxe muitos estrangeiros ao sul, estimulados pela liberdade que aqui encontravam para exercerem profissões de projeção, entre elas a Medicina.

Devemos reconhecer, no entanto, a visão progressista do presidente do estado, Dr. Júlio de Castilhos, pois, embora adepto do positivismo, se congratulou, através de carta, com a criação da escola, desculpando-se, porém, por não poder ajudá-la economicamente.

Após a criação da escola, alguns percalços ameaçaram a sua continuidade, porém o esforço conjunto de seus professores e alunos levou adiante o projeto. Em 1904 graduava-se a primeira turma, com 12 alunos, chamados pelo orador da turma, Dr. Mário Totta, de “nós, os doze apóstolos”.

Em 1924 era inaugurado o magnífico prédio da esquina da rua Sarmiento Leite com a avenida João Pessoa, até hoje considerado uma obra de grande beleza arquitetônica, inspirada no Palácio de Justiça de Budapest.

Aí funcionou a Faculdade até o ano de 1970, quando, por injunções da Reforma Universitária, passou a abrigar alunos de vários cursos da área biológica, com o nome de Instituto de Biociências.

Instalados, provisoriamente, em alguns prédios da Universidade, os professores, alunos e funcionários tiveram o prazer de assistir a inauguração de seu novo e belo prédio exatamente no dia de seu centenário de fundação, isto é, em 25 de julho de 1998.

Porém, é importante ressaltar que, em nenhum momento, a Faculdade de Medicina deixou de ser o exemplo de Instituição que orgulha nossa Universidade, pelo alto nível de ensino, que permite classificá-la entre as melhores de nosso país. Isso se deve, sem dúvida, ao padrão invejável que detêm seus professores, aliado à dedicação de seus funcionários e à qualificação de seus alunos. Prova desta afirmação é o desempenho dos egressos da escola, que se destacam tanto no Brasil quanto no exterior. São eles, com freqüência, convidados para fazer parte de instituições de ensino e de pesquisa, ocupando funções de grande responsabilidade, que atestam sua excelente formação profissional.

É intenção desta Direção continuar a conquistar novos espaços científicos, dinamizando constantemente o currículo de seu curso, para atender às necessidades da comunidade em que está inserida a escola e ao vertiginoso desenvolvimento da Ciência Médica, especialmente com a visão de um novo e desafiador século, no qual estamos prestes a ingressar!

Pedro Gus

Diretor, Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy¹

Themis Zelmanovitz², Jorge L. Gross², Jarbas L. Oliveira², Alexandre Paggi², Mariana Tatsch², Mirela J. Azevedo²

OBJECTIVE: To assess the performance of measurements of urinary albumin concentration and urinary albumin-to-creatinine ratio in diurnal random urine specimen for the screening of diabetic nephropathy.

PATIENTS AND METHODS: A total of 95 ambulatory NIDDM patients (49 women, ages 40-75 years) collected 123 random urinary specimens during the morning after completing a timed 24-h urine collection. Albumin was measured by immunoturbidimetry. According to timed urinary albumin excretion rate measured in the 24-h collection (criterion standard), samples were classified as normoalbuminuric (urinary albumin excretion rate < 20 mg/min; n=54), microalbuminuric (urinary albumin excretion rate 20-200 mg/min; n = 44), and macroalbuminuric (urinary albumin excretion rate > 200 mg/min; n = 25). The receiver operating characteristics curve approach was used. The receiver operating characteristics curves of urinary albumin concentration and urinary albumin-to-creatinine in random urine specimen for screening of microalbuminuria (normo- and microalbuminuric samples; n=98) and macroalbuminuria (micro- and macroalbuminuric samples; n=69) were plotted.

RESULTS: Spearman's coefficients of correlation of 24-h urinary albumin excretion rate vs. urinary albumin concentration and urinary albumin-to-creatinine ratio were 0.91 and 0.92, respectively ($P < 0.001$). The calculated areas (\pm SE) under the receiver operating characteristics curves to screen microalbuminuria for urinary albumin concentration (0.9766 ± 0.015) and urinary albumin-to-creatinine ratio (0.9689 ± 0.014) were similar ($P > 0.05$) as were the corresponding areas of microalbuminuria (0.9868 ± 0.0094 and 0.9614 ± 0.0241 , respectively; $P > 0.05$). The first point with 100% sensitivity and the point of intersection with a 100%-to-100% diagonal for microalbuminuria were as follows: 16.9 and 33.6 mg/l for urinary albumin concentration, and 15.0 and 26.8 mg/g for urinary albumin-to-creatinine ratio; for macroalbuminuria, 174.0 and 296.2 mg/l for urinary albumin concentration, and 116.0 and 334.3 mg/g for urinary albumin-to-creatinine ratio, respectively.

CONCLUSIONS: Albumin measurements (urinary albumin concentration and urinary albumin-to-creatinine ratio) in a random urine specimen presented almost perfect accuracy for the screening of micro- and macroalbuminuria; urinary albumin concentration measured in a random urine specimen is simpler and less expensive than urinary albumin-to-creatinine ratio and urinary albumin excretion rate. It is suggested as a valid test for use in screening for diabetic nephropathy.

Key-words: Diabetic nephropathy; urinary albumin concentration; urinary albumin-to-creatinine ratio.

¹ Este artigo foi publicado originalmente em Diabetes Care 1997;20:516-9.

² Departamento de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS Brasil.
Correspondência: Dr. Jorge Luiz Gross, Rua Ramiro Barcellos 2350, sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: gross@hotmail.net

A curva de características operacionais do receptor na avaliação de amostra aleatória de urina como forma de triagem para nefropatia diabética

OBJETIVO: Avaliar a aplicabilidade das medidas de concentração de albumina urinária e da relação entre albumina:creatinina urinária em amostras aleatórias diurnas de urina como método para a triagem de nefropatia diabética.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram coletadas 123 amostras aleatórias de urina de um total de 95 pacientes ambulatoriais DMDI (49 mulheres, idade 40-75 anos), durante a manhã, após o término da coleta de urina de 24h. A albumina foi medida por imunoturbidimetria. De acordo com a taxa de excreção urinária de albumina obtida na coleta de 24h (critério padrão), as amostras foram classificadas como normoalbuminúricas (taxa de excreção urinária de albumina < 20 mg/min; n=54), microalbuminúricas (taxa de excreção urinária de albumina 20-200 mg/min; n = 44) e macroalbuminúricas (taxa de excreção urinária de albumina > 200 mg/min; n =25). O método da curva de características operacionais do receptor foi utilizado. Foram traçadas as curvas de características operacionais do receptor para a concentração urinária de albumina e para a relação albumina:creatinina urinária, a partir de amostras aleatórias de urina; estas curvas foram empregadas para a triagem de microalbuminúria (amostras normo e microalbuminúricas; n = 98) e para a triagem de macroalbuminúria (amostras micro e macroalbuminúricas; n = 69).

RESULTADOS: Os coeficientes de correlação de Spearman para a taxa de excreção urinária de albumina de 24h vs. concentração urinária de albumina e vs. relação albumina:creatinina urinária foram 0,91 e 0,92, respectivamente ($P < 0,001$). As áreas calculadas ($\pm EP$) abaixo da curva de características operacionais do receptor para concentração urinária de albumina ($0,9766 \pm 0,015$) e para a relação albumina:creatinina urinária ($0,9689 \pm 0,014$), utilizadas na triagem de microalbuminúria, foram semelhantes ($P < 0,05$). Estas áreas também foram semelhantes para macroalbuminúria ($0,9868 \pm 0,0094$ e $0,9614 \pm 0,0241$, respectivamente; $P > 0,05$). O primeiro ponto com sensibilidade de 100% e o ponto de intersecção com uma diagonal de 100%-a-100% para microalbuminúria foram os seguintes: 16,9 e 33,6 mg/l para a concentração urinária de albumina, e 15,0 e 26,8 mg/g para a relação albumina:creatinina urinária; para macroalbuminúria, 174,0 e 296,2 mg/l para a concentração urinária de albumina, e 116,0 e 334,3 mg/g para a relação albumina:creatinina urinária, respectivamente.

CONCLUSÕES: As medidas de albumina (concentração urinária de albumina e relação albumina:creatinina urinária) feitas a partir de amostras aleatórias de urina indicaram uma precisão quase perfeita na triagem de micro e macroalbuminúria; medir a concentração urinária de albumina em amostras aleatórias de urina é mais simples e mais barato do que medir a relação albumina:creatinina urinária e a taxa de excreção urinária de albumina. Sugere-se que o teste é válido para a triagem de nefropatia diabética.

Unitermos: Nefropatia diabética; concentração urinária de albumina; relação albumina:creatinina urinária.

Introduction

The screening for diabetic nephropathy has become increasingly relevant since it is the most common cause of end-stage renal failure in the United States (1). It is also associated with increased cardiovascular morbidity and mortality, especially in NIDDM patients (2, 3). From a clinical perspective, diabetic nephropathy has two distinct but interconnected stages: incipient nephropathy; or microalbuminuria; and overt nephropathy, or macroalbuminuria. The microalbuminuria phase is characterized by potential reversibility if proper therapeutic measures are used. Macroalbuminuria is a more advanced stage with a progressive, virtually inexorable, decline in renal function (4). This difference — potential reversibility — makes the possibility of identifying the disease stage upon screening a very useful tool for immediate intervention. Urinary albumin excretion is the main parameter used to diagnose both incipient and overt diabetic nephropathy (5, 6). A timed urine collection, either 24 h or overnight, is clearly the most sensitive assay to measure urinary albumin excretion rate (UAER). Determination of albumin in a random urine specimen (RUS) is more practical and convenient than timed urine collection. Recently, recommendations for screening and diagnosis of diabetic nephropathy, with special reference to microalbuminuria, have been published. Measurement of urinary albumin concentration (UAC) (7) or urinary albumine creatinine ratio (UACR) (5-8) in an RUS or early

200 µg/min or a UACR of 30-300 mg/g in an RUS, and macroalbuminuria is defined as a UAER > 200 µg/min or a UACR > 300 mg/g. Although the cutoff points have been established in the consensus statement (5), there are very few data regarding the accuracy of the RUS to screen for diabetic nephropathy.

The receiver operating characteristics (ROC) curve has been used increasingly as a measurement of overall test performance (10,11) and for comparison of the discriminating ability of clinical tests (12). The ROC curve analysis is based on the curve plotting the relationship between the true-positive rate (sensitivity) and the false-positive rate (100-specificity) over a range of cutoff points of a test.

This study was carried-out to assess the performance of UAC and UACR measurements in a diurnal RUS for screening of micro- and macroalbuminuria in patients with diabetes by using the ROC curve approach.

Patients and methods

This is a study of screening tests for micro- and macroalbuminuria. The criterion standard was 24-h UAER. The study was performed at the outpatient diabetes clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (a tertiary care center), between November 1994 and April 1995. Informed consent was obtained from each patient and the protocol was approved by the ethics committee.

Every NIDDM patient (World Health

Table 1 . Characteristics of the cutoff points of UAC and UACR as a screening test for micro- and macroalbuminuria in NIDDM patients^a

	Microalbuminuria		Macroalbuminuria	
	UAC mg/l	UACR mg/g	UAC mg/l	UACR mg/g
Cutoff point	16.9 (33.6)	15.0 (26.8)	174.0 (296.2)	116.0 (334.3)
Sensitivity %	100 (88.6)	100 (88.6)	100 (96)	100 (92)
Specificity %	79.6 (88.9)	74.1 (88.9)	86.4 (93)	56.8 (90.9)

^aData are the first cutoff point with 100% sensitivity (the nearest point to the intersection of the curve with the 100%-to-100% diagonal).

morning urine sample (6, 9) have been recommended. According to the American Diabetes Association consensus statement (5), microalbuminuria is defined as a UAER of 20-

Organization criteria) without evidence of cardiac failure or renal tract disease other than diabetic nephropathy (urinary tract infection, hematuria, abnormal urinary sediment, and/or plasma

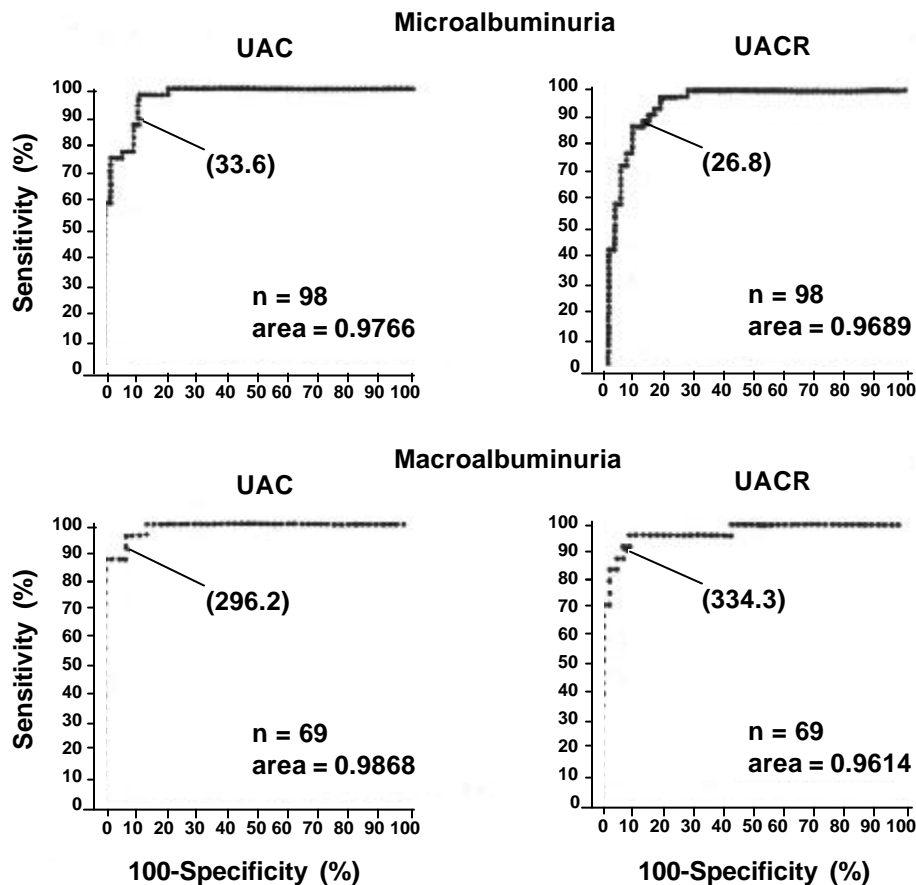


Figure 1. ROC curves for UAC and UACR as a screening test for microalbuminuria and macroalbuminuria. Values in parenthesis (UAC = mg/l; UACR = mg/g) correspond to the intersection of the curve with the 100%-to 100% diagonal.

creatinine increase without proteinuria) was considered for the study. Ninety-five NIDDM outpatients (49 women), ages 40-75 years (60.6 ± 8.5 years; mean \pm SD), with 1-45 years of known diabetes duration (11.3 ± 8.6 years), body mass index (BMI) of 18.2-41.0 kg/m² (27.7 ± 4.3 kg/m²), and mean blood pressure of 70-147 mmHg (106.4 ± 14.6 mmHg) were included. Their HbA_{1c} ranged from 6.9 to 15.6% ($10.1 \pm 2.1\%$), plasma creatinine from 0.6 to 2.3 mg/dl (1.05 ± 0.3 mg/dl), and 24-h UAER from 0.13 to 4056.8 μ g/min (median: 18.3 μ g/min). The patients were oriented to collect timed 24-h urine samples and to return on the morning after the end of urine collection. No specific recommendation was made about fluid intake, physical exercise, or dietary protein intake. Women were not examined during menstruation. At the time of this clinical visit, after an overnight fast, a blood sample was taken to measure biochemical parameters, and an RUS (after first urine voided in the morning)

was taken for UAC and for UACR measurements.

Urinary albumin was measured in duplicate by immunoturbidimetry (Microlab, Ames). At our laboratory, the mean intra- and interassay coefficients of variation are 4.5 and 11.0%, respectively. HbA_{1c} was analyzed by agarose gel electrophoresis (Celmgel; normal range: 6.0-9.2%) and creatinine by Jaffé's reaction.

The patients collected 132 24-h UAER and 132 RUS. All urine samples were confirmed to be sterile by culture. The 24-h UAER was considered adequate when creatinine measurements in the same sample were confirmed to be sterile by culture. The 24-h UAER was considered adequate when creatinine measurements in the same sample were 700-1,500 mg for women and 1,000-1,800 for men. Nine samples were excluded based on this criterion, two from women patients (441 and 556 mg) and seven from men patients (701-980mg). Thus, 123 24-h UAER and 123 RUS were

examined. Samples were divided into normoalbuminuric (UAER < 20 µg/min; n=54), microalbuminuric (UAER=20-200 µg/min; n=44), and macroalbuminuric (UAER > 200 µg/min; n = 25) groups, according to the criterion standard.

The relationship between UAER vs. UAC and UACR was calculated by Spearman's correlation coefficients (*r*_S). Sensitivities and specificities of RUS measurements (UAC and UACR) as a screening test for microalbuminuria were calculated using normo- and microalbuminuric samples (n = 98) and for macroalbuminuria using micro- and macroalbuminuric samples (n = 69). The ROC curve approach was used to analyze the performance of the screening test. The true-positive rate (sensitivity) versus the false-positive rate (100-specificity) was plotted for each measurement. Sensitive tests are helpful to screen people without complaints, as is the case in the early stages of diabetic nephropathy. Thus, the first point with a sensitivity of 100% was chosen in each curve. A second cutoff point was also determined in each curve by the intersection of the curves with the 100%-to-100% diagonal. The latter point represents the best equilibrium between sensitivity and specificity. The statistical analyses of ROC curves were performed with a VisiCalc program (10), using the ROC analyzer software version 5.0 which calculates the area under the curve and the significance of differences between areas (12). The level of significance was set at 0.05.

Results

Spearman's coefficients of correlation of 24-h UAER vs. UAC (n = 123) and UACR ratio (n = 123) were 0.91 and 0.92 respectively (*P* < 0.001). Median values of 24-h UAER, UAC, and UACR were 42.7 µg/min, 42.3 mg/min, and 44.2 mg/g respectively.

Figure 1 depicts the ROC curves for UAC and UACR as a screening test for microalbuminuria. The areas (mean ± SE) under the ROC curves for microalbuminuria were 0.9766 ± 0.015 for UAC and 0.9689 ± 0.014 for UACR. Corresponding areas for macroalbuminuria were 0.9868 ± 0.0094 and 0.9614 ± 0.0241, respectively. There was no statistical difference between calculated areas for

UAC and UACR for micro- or macroalbuminuria (*P* > 0.05). ROC curves for UAC and UACR as a screening test for micro- and macroalbuminuria were constructed separately for men and women (data not shown). The curves were skewed to the left from the 45° diagonal and all the areas under the curves were >0.9542, without any difference in area between men and women (*P* > 0.05).

Table 1 presents the characteristics of the cutoff points for screening of micro- and macroalbuminuria according to the first point with a sensitivity of 100% and the nearest point to the intersection of the curves with the 100%-to-100% diagonal.

Conclusions

In this study, UAC and UACR measured in an RUS showed an excellent performance as a screening test for the diagnosis of both micro- and macroalbuminuria.

UAC and UACR presented a strong correlation with the 24-h UAER (*r*_S >0.9), over a wide range of UAC (24-h UAER of 0.13 - 4,056.8 µg/min), confirming data from other authors. In one study in which 25 diabetic patients were evaluated, albumin measured in single-void urine samples and expressed as µg/mg creatinine had an excellent correlation with 24-h UAER (*r* = 0.80)(13). In another study (14), albumin (µg/ml) was determined in 94 single-void random upright urine collections from patients with diabetes and correlated well with 24-h UAER (*r* = 0.79).

In the present study, the accuracy of UAC and UACR analyzed by area under the ROC curves was almost perfect for the screening of micro- and macroalbuminuria because the observed values varied from 0.9614 to 0.9868. Similar accuracy was observed for women and men. The estimated area under the fitted smooth curve ranges from 0.5 (no apparent accuracy) to 1.0 (perfect accuracy) as the ROC curves moves toward the left and top boundaries of the ROC graph (11). The selection of the best diagnostic test is based on the statistical comparison of measurements of the area under the curve. Other authors used the ROC curve approach to analyze the performance of urinary albumin measurements, but not in RUS. One study (15) evaluated UAC (µg/ml) in spot urine samples

during water-induced diuresis and night UAER against 24-h UAER in patients with diabetes. According to the authors, the ROC curve for spot concentration was displaced to the right as compared with the ROC curve for night UAER. This increase of false-positive results would be expected because of the known effect of water loading on the increase of urinary albumin (16). However, visual inspection of the curves suggests that any difference is minimal, but it is not possible to confirm that the curves are in fact different, because statistical data were not presented. In another study (17), the investigators analyzed UAC and UACR in a timed overnight urine collection and observed that the UACR outperformed UAC in detecting a UAER of 30 $\mu\text{g}/\text{min}$. Also in this study, the areas under the curves were not calculated, and the comparison between curves was performed only by visual inspection. In the present study no difference was observed when comparing the performance of UAC and UACR based on statistical comparison of measurements of the area under the ROC curves. UAC measurements have been considered less reliable because variation in urine flow rate might significantly influence the results. This was the case in one study that compared UAC and UAER measured in the same timed 12-h nightly urine collection. The wide range of urine volumes (up to 3 liters) could explain the low sensitivity (70%) of UAC at the level of 20 mg/l (18). The better sensitivity observed in the present study is probably due to a lesser effect of dilution in one voided urine sample because of the limited capacity of the bladder.

The ROC curve allows the comparison of the sensitivity and specificity of a test over a wide range of cutoff points and the selection of the best diagnostic criterion for that test (11). Two criteria were used for the selection of cutoff points to diagnose micro- and macroalbuminuria: the first point with 100% sensitivity and the point that represents the best equilibrium between sensitivity and specificity. According to the latter criterion, the observed values of UACR of 26.8 mg/g for the diagnosis of microalbuminuria and of 334.3 mg/g for the diagnosis of macroalbuminuria were very similar to the UACR values of 30 and 300 mg/g, respectively, as recommended by the American Diabetes Association in a recent consensus statement (5).

As expected, corresponding values (15 and 116 mg/g, respectively) were lower when the 100% sensitivity criterion was used. Other authors also described lower values of UACR for the diagnosis of microalbuminuria. In a recent study (8), albumin (UACR) was measured in a random daytime urine sample. A lower boundary between normoalbuminuria and microalbuminuria was described, both for women (17 mg/g) and for men (25 mg/g). According to the investigators, these values corresponded to the 95th percentiles of the respective distributions of the UACR in healthy control subjects. The adoption of lower cutoff points to diagnose diabetic nephropathy, at least regarding the screening for microalbuminuria, could be relevant. Recent data from prospective studies suggest that UAER values < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (median: 15.7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 17 mg/24-h or 11.8 $\mu\text{g}/\text{min}$) could already be associated with the transition from normoalbuminuria to macroalbuminuria in IDDM patients (19). Also, in a 5-year prospective study with normoalbuminuric NIDDM patients, the geometric mean value of UAER of 6.8 $\mu\text{g}/\text{min}$, although still in the normal range, was related to later development of microalbuminuria (20).

In conclusion, albumin measurements (UAC and UACR) in an RUS presented almost perfect accuracy for the screening of micro- and macroalbuminuria in NIDDM patients, and UAC measured in an RUS is simpler and less expensive than UACR and UAER. It is suggested as a valid test for use in screening for diabetic nephropathy.

Acknowledgments. This study was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre. T.Z. is the recipient of a scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), and AP and MT are the recipients of scholarships from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Parts of this study were presented as an abstract at the 56th Annual Meeting of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, June 8-11, 1996.

References

1. Eggers PW. Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 1988;318:223-9.
2. Jarret RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrels TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. *Diabet Med* 1984;1:17-9.
3. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, Murrels TJ, Scott GS, Wing JR, et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31:82-7.
4. Defronzo R. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Reviews* 1995;3:510-64.
5. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus (Consensus statement). *Diabetes Care* 1994;17:1357-61.
6. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995;25:107-12.
7. International Diabetes Federation, Saint Vincent's Declaration, World Health Organization. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes. Medicom Europe BV, Ed. Bussum, The Netherlands, European IDDM Police Group, 1993
8. Waram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1-8.
9. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and the potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81.
10. Centor RM: A Visicalc program for estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decis Making* 1985;5:139-48.
11. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
12. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-43.
13. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 1987;10:414-18.
14. Shawab J, Dunn L, Feinglos N. Screening for microalbuminuria: a comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. *Diabetes Care* 1992;15:1581-4.
15. Wiegmann TB, Chonko AM, Barnard MJ, MacDougall ML, Folscroft J, Stephenson J, et al. Comparison of albumin excretion rate obtained with different times of collection. *Diabetes Care* 1990;13:864-71.
16. Viberti GC, Mogensen CE, Keen H. Urinary excretion of albumin in normal man: the effects of water loading. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42:147-51.
17. Connel SJ, Hollis S, Tieszen KL, McMurray JR, Dornan TI. Gender and the clinical usefulness of the albumin:creatinine ratio. *Diabet Med* 1994;11:32-6.
18. Kouri TT, Vikari JSA, Mattila KS, Irjala KMA. Microalbuminuria: invalidity of simple concentration-based screening tests for early nephropathy due to urine volumes of diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14:591-3.
19. Mathiensen ER, Rönn B, Storm B, Fogth H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995;12:482-7.
20. Silveiro SO, Friedman R, Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:171-4.

Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients¹

Miriam Pecis², Mirela J. Azevedo², Jorge L. Gross²

OBJECTIVE: To analyze the blood pressure patterns in normoalbuminuric IDDM patients with glomerular hyperfiltration.

PATIENTS AND METHODS: A controlled cross-sectional study of 38 normotensive normoalbuminuric (urinary albumin excretion rate <20 $\mu\text{g}/\text{min}$) IDDM patients (18 hyperfiltering [glomerular filtration rate > $134 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73\text{m}^2$] and 20 normofiltering) and 20 normal individuals matched for age, sex, and body mass index was performed. The 24-h ambulatory blood pressure was monitored using an auscultatory technique; the glomerular filtration rate was measured by ⁵¹Cr-labeled EDTA method; extracellular volume by the distribution volume of ⁵¹Cr-labeled EDTA; and 24-h urinary albumin excretion rate by radioimmunoassay.

RESULTS: Mean nocturnal diastolic blood pressure was higher in hyperfiltering IDDM patients ($70.4 \pm 7.8 \text{ mmHg}$), when compared with the control group ($65.1 \pm 5.3 \text{ mmHg}$, $P = 0.04$). Diastolic blood pressure night:day ratio was higher in hyperfiltering IDDM patients ($92.0 \pm 8.6\%$), when compared with normofiltering IDDM patients ($85.9 \pm 4.8\%$) and control subjects ($87.0 \pm 6.8\%$, $P = 0.02$). In IDDM patients, the glomerular filtration rate significantly correlated with the diastolic blood pressure night:day ratio ($r = 0.5$, $P = 0.002$), extracellular volume ($r = 0.4$, $P = 0.002$), and HbA_{1c} ($r = 0.3$, $P = 0.03$). In stepwise multiple regression analysis, factors associated with glomerular filtration rate were diastolic blood pressure night:day ratio, extracellular volume, and HbA_{1c} (adjusted $r^2 = 0.27$, $P = 0.003$).

CONCLUSIONS: Glomerular hyperfiltration is associated with higher nocturnal diastolic blood pressure and with a blunted nocturnal decrease in diastolic blood pressure levels in normotensive and normoalbuminuric IDDM patients.

Key-words: IDDM; UAER; blood pressure

A hiperfiltração glomerular está associada a alterações de pressão sanguínea em pacientes DMDI normotensivos

OBJETIVO: Analisar os padrões de pressão sanguínea em pacientes normoalbuminúricos DMDI com hiperfiltração glomerular.

PACIENTES E MÉTODOS: Foi feito um estudo controlado em cortes transversais com 38 pacientes normoalbuminúricos normotensivos (taxa de excreção urinária de albumina >20 $\mu\text{g}/\text{min}$) DMDI (hiperfiltração em 18 [taxa de filtração glomerular > $134 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73\text{m}^2$] e normofiltração em 20), e de 20 indivíduos normais agrupados por idade, sexo, e índice de massa corporal. A pressão sanguínea ambulatorial foi monitorada em 24 h pelo método

¹ Este artigo foi publicado originalmente em Diabetes Care 1997;20:1329-33.

² Departamento de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS Brasil.

Correspondência: Dr. Jorge Luiz Gross, Rua Ramiro Barcellos 2350, sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: gross@hotmail.net

auscultatório; a taxa de filtração glomerular foi medida através do método $^{51}\text{Cr-EDTA}$; o volume extracelular, através do volume de distribuição do $^{51}\text{Cr-EDTA}$; e a taxa excreção urinária de albumina em 24 h, por radioimunoensaio. RESULTADOS: A média da pressão sangüínea diastólica noturna foi mais alta em pacientes DMDI com hiperfiltração ($70,4 \pm 7,8$ mmHg), quando comparada à do grupo controle ($65,1 \pm 5,3$ mmHg, $P=0,04$). A relação diurna:noturna da pressão sangüínea diastólica foi mais alta em pacientes DMDI com hiperfiltração ($92,0 \pm 8,6\%$) quando comparada a mesma relação dos pacientes DMDI com normofiltração ($85,9 \pm 4,8\%$) e controles ($87,0 \pm 6,8\%$, $P=0,02$). Os pacientes DMDI apresentaram uma taxa de filtração glomerular significativamente correlacionada com a relação diurna:noturna de pressão diastólica ($r=0,5$, $P=0,002$), com o volume extracelular ($r=0,4$, $P=0,002$), e com HbA_1 ($r=0,3$, $P=0,03$). Na análise de regressão múltipla escalonada, os fatores associados com a taxa de filtração glomerular foram: relação diurna:noturna de pressão sangüínea diastólica, volume extracelular, e HbA_1 (ajustado $r^2=0,27$, $P=0,003$). CONCLUSÕES: Hiperfiltração glomerular está associada à pressão sangüínea diastólica noturna elevada e a uma diminuição noturna abrupta dos níveis de pressão sangüínea diastólica em pacientes normotensivos e em pacientes DMDI normoalbuminúricos.

Unitermos: DMDI; taxa de excreção urinária de albumina; pressão sangüínea.

Revista HCPA 1998;18 (2): 148-55

Introduction

An increased glomerular filtration rate (GFR) has been considered a risk factor for the development of diabetic nephropathy in IDDM patients (1). However, the role of glomerular hyperfiltration remains controversial. In a 10-year prospective study, baseline albumin excretion rate and blood pressure (BP) were the main risk factors for renal outcome. Baseline GFR was an independent determinant of final blood pressure (2).

Increased levels of arterial BP were detected in normoalbuminuric IDDM patients who progress to microalbuminuria (3). Alterations in ambulatory BP (ABP) parameters were observed in normoalbuminuric IDDM patients (4-6) and have been associated with diabetes duration (6) and with higher urinary albumin excretion rate (UAER) levels (4), although within the normal range. Abnormalities of circadian BP variation were also described in microalbuminuric IDDM patients (7-9). However, GFR was not taken into account in these studies.

It can be hypothesized that if there was an association of glomerular hyperfiltration and abnormalities of BP homeostasis, it would be possible to identify IDDM patients with a higher risk for the development of diabetic nephropathy. Therefore, the aim of the study was to analyze BP patterns in normoalbuminuric normotensive IDDM patients with glomerular hyperfiltration.

Patients and methods

This study followed a controlled cross-sectional design. Thirty-eight IDDM patients followed between 1986 and 1989 at the diabetes outpatient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (a tertiary care center) were studied. The GFR and UAER of these patients are being measured at ~1-year intervals (10). Informed consent was obtained from each patient, and the protocol was approved by the ethics committee. The definition of IDDM was based on World Health Organization criteria (11), i.e., onset of diabetes age < 40 years, a previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria, and

obligatory use of insulin for life maintenance. The inclusion criteria were as follows: diabetes duration for > 1 year; >18 years of age; 24-h UAER <20 $\mu\text{g}/\text{min}$ on at least two different occasions; office ambulatory BP <140/90 mmHg; absence of coronary heart disease (normal maximal exercise electrocardiogram) or other cardiac disease; absence of renal disease (normal urinary sediment and negative culture); and absence of autonomic neuropathy (more than one abnormal result out of five cardiovascular autonomic reflex tests) (12). None of the patients were obese (BMI < 30 kg/m^2). Patients were conventionally treated with one or two daily subcutaneous insulin injections, except for one patient who took four injections per day. Office auscultatory BP was measured twice in a sitting position after a 10-min rest, with a standard 12.5-cm cuff mercury sphygmomanometer (phases I-V), and the mean BP value was used. These patients were classified as hyperfiltering (n=18) and as normofiltering (n = 20) according to the upper limit of normal GFR range previously established in normal volunteers at our unit (mean + 2 SD = 134.0 $\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^2$) (13). The condition of hyperfiltration and normofiltration was confirmed at least three times before the experiment, and 20 healthy individuals matched to the patients for age, sex distribution, BMI, ethnicity, smoking habit, and use of oral

contraceptive formed the control group.

The same researcher installed the 24-h ABP monitors in the morning. Patients and control subjects were asked to continue their daily activities and to complete a 24-h report on values of home glucose monitoring (before breakfast, lunch, dinner, at 10:00 P.M, and if hypoglycemia was suspected), number of cigarettes smoked and other exceptional activities (for instance, extra physical activity or arguing).

The 24-h ABP was measured with a lightweight battery-operated ambulatory BP monitoring device (Pressurometer IV, Del Mar Avionics, Irvine, CA) using an auscultatory technique. Before sampling, the pressurometer programmer, a computer used with the Pressurometer IV program was used to test and program the monitor. The programmer is also used together with the test kit to calibrate the pressurometer against a mercury manometer to ensure proper transducer placement and sensitivity. After sampling, the programmer can be interfaced with a printer to generate a comprehensive tabular report showing sampling times and unedited systolic, diastolic, and heart rate readings. The monitor was programmed to take measurements every 10 min from 7:00 A.M. to 11:00 P.M. and every 15 min from 11:00 P.M. to 7:00 A.M.. The mean diurnal and nocturnal BP and heart rate were calculated based on each

Table1. Clinical characteristics of IDDM patients and control group^a

	Hyperfiltering	Normofiltering	Control
n	18	20	20
Age (years)	32.1 \pm 6.4 (22-40)	34.8 \pm 7.8 (22-51)	32.7 \pm 6.0 (22-47)
Sex (F/M)	10/8	9/11	10/10
Ethnicity (black/white)	4/14	1/19	2/18
BMI (kg/m^2)	24.3 \pm 3.8 (18.2-30.0)	22.0 \pm 2.1 (18.4-24.8)	23.6 \pm 2.3 (20.0-27.5)
Smokers	6	3	4
Ambulatory monitoring on			
working day	12	15	15
Familial history of hypertension	12	7	9
Oral contraceptive use	3	3	2
Duration of diabetes (years)	6.5 \pm 4.4 (1-15)	8.4 \pm 4.7 (1-17)	-
Insulin dose ($\text{U} \times \text{kg}^{-1} \times \text{day}^{-1}$)	0.7 \pm 0.2 (0.4-1.1)	0.7 \pm 0.3 (0.3-1.5)	-
Background retinopathy	4	2	-
Peripheral neuropathy	3	2	-

^aData are n or mean \pm SD (range). All P values are nonsignificant.

patient's self-recorded time for going to bed and rising in the morning.

The GFR was measured using the ^{51}Cr -labeled EDTA single injection technique (coefficient of variation [CV] = 11.2%) and calculated as a monoexponential function of the plasma disappearance curve according to Chantler and Barrat (14). Extracellular volume (ECV) was estimated as the distribution volume of ^{51}Cr -labeled EDTA (15). UAER was determined by radioimmunoassay (DPC, Los Angeles, CA; inter-and intra-assay CV = 2.3 and 2.8%, respectively) in 24-h sterile specimens. Glucose was measured by the glucose-oxidase method, HbA_{1c} by a microchromatographic system (Labtest; normal range 5.3-8.0%), and fructosamine by a colorimetric method (NBT reduction, Labtest; normal range: 1.87-2.87 mmol/l), creatinine by Jaffe's reaction, urinary urea by a kinetic reaction, urinary sodium by flame

photometry and cholesterol, HDL, and triglycerides by a colorimetric method.

Statistical analysis

The three groups were compared by analysis of variance (ANOVA) followed by the Student-Newman-Keuls (SNK) test. Student's t test or Mann-Whitney's ranksum test was used to compare normofiltering and hyperfiltering IDDM patients. Differences between groups for discrete variables were evaluated by the Fisher's exact test and the χ^2 test. Pearson's correlation test was used for the correlation between GFR and systolic and diastolic BP night:day (N:D) ratios. To examine a nonlinear relation between the GFR and diastolic BP N:D ratio, a statistical method to determine the breakpoint of two lines (a changepoint model) was used (16). Stepwise multiple linear regression analysis were carried

Table 2. Laboratory features of IDDM patients^a

	Hyperfiltering	Normofiltering	P value
n	18	20	
GFR (ml × min × 1.73m ⁻²)	158.2 ± 13.9 (138.5-180.4)	117.4 ± 13.1 (94.4-133.0)	<0.001
ECV (1/1.73m ⁻²)	23.0 ± 3.7 (17.4-30.9)	19.6 ± 2.5 (14.6-23.1)	0.002
UAER (mg/min)	4.4 (0.3-15.9)	4.7 (0.1-16.5)	NS
HbA _{1c} (%)	8.9 ± 2.2 (5.3-13.0)	8.7 ± 1.8 (5.0-11.4)	NS
Fasting plasma glucose (mmol/l)	7.8 ± 4.9 (3.0-11.5)	8.1 ± 4.8 (2.4-12.2)	NS
Home glucose monitoring (mmol/l)	7.9 ± 2.8 (4.4-13.9)	7.7 ± 1.6 (4.2-9.72)	NS
fructosamine (mmol/l)	3.75 ± 0.84 (2.23-5.91)	3.48 ± 0.64 (2.39-4.77)	NS
Cholesterol (mmol/l)	4.4 ± 1.0 (3.0-6.6)	4.4 ± 0.7 (3.3-6.1)	NS
HDL (mmol/l)	1.4 ± 0.5 (0.7-2.5)	1.3 ± 0.3 (0.8-2.0)	NS
Triglycerides (mmol/l)	0.7 ± 0.3 (0.2-1.3)	1.1 ± 0.6 (0.5-2.3)	0.04
Creatinine (mmol/l)	76.9 ± 15.9 (53.0-106.1)	90.2 ± 10.6 (70.7-106.1)	0.007
Urinary sodium excretion (mEq/h)	9.1±2.8 (5.4-14.3)	7.6±2.7 (3.6-14.1)	NS
24-h urinary urea (g)	21.6±8.3 (11.9-33.8)	20.0±7.9 (8.0-30.0)	NS

^aData are mean ± SD (range). For UAER data are expressed as median range. Home glucose monitoring represents the mean of four measurement per day.

out to determine the effects of different variables on GFR variation. Data were expressed as means \pm SD, except for the UAER analysis, for which median and range were used. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

The clinical characteristics of IDDM patients and control subjects are shown in Table 1. No difference was observed when comparing age, sex, ethnicity, BMI, smoking habits, number of valid 24-h ABP readings, family history of hypertension, and the number of tests performed on leisure days (day-off) or working days (day-in) among the three groups ($P > 0.05$).

When clinical and laboratory features were compared between hyper- and normofiltering patients (Table 2), the only differences observed were lower levels of triglycerides and serum creatinine and higher ECV levels in hyperfiltering

There was no difference between normofiltering and control patients (ANOVA; $P = 0.02$; SNK < 0.05). Individual values of diastolic BP N:D ratios are shown in Figure 1. These results did not change when the control subject with the lower value of diastolic BP N:D ratio was excluded from the analyses. The systolic BP N:D ratio was also higher in hyperfiltering patients ($88.4 \pm 8.1\%$) as compared with normofiltering patients ($81.5 \pm 10.5\%$) and with the control group ($83.6 \pm 6.8\%$), but it did not reach the conventional statistical significance level (ANOVA, $P = 0.055$). The proportion of nondippers, defined in this study as the subjects in whom the reduction of diastolic BP was $< 10\%$ from day to night, was higher in hyperfiltering patients (10/18) when compared with normofiltering patients (3/20) and the control group (6/20) (χ^2 , $P = 0.02$), without any difference between normofiltering patients and the control group.

In the group of diabetic patients,

Table 3. Ambulatory blood pressure and heart rate patterns of IDDM patients and control group^a

	Hyperfiltering	Normofiltering	Control
n	18	20	20
24-h sBP (mmHg)	122.9 \pm 10.1	114.9 \pm 10.9	111.2 \pm 9.5
24-h dBP (mmHg)	74.7 \pm 6.7	75.3 \pm 6.6	72.2 \pm 5.6
24-h heart rate (beats/min)	71.3 \pm 6.7	68.6 \pm 5.6	68.9 \pm 5.2
Diurnal sBP (mmHg)	116.5 \pm 11.9	119.9 \pm 10.9	116.4 \pm 10.6
Diurnal dBP (mmHg)	76.9 \pm 7.1	78.4 \pm 6.6	75.0 \pm 6.1
Diurnal heart rate (beats/min)	74.3 \pm 6.2	71.2 \pm 5.3	70.7 \pm 4.6
Nocturnal sBP (mmHg)	102.2 \pm 10.2	97.7 \pm 14.3	97.7 \pm 14.3
Nocturnal dBP (mmHg)	70.4 \pm 7.8	67.1 \pm 6.3	65.1 \pm 5.3 ^b
Nocturnal heart rate (beats/min)	67.4 \pm 9.1	62.2 \pm 6.9	65.0 \pm 10

^aData are means \pm SD. sBP, systolic blood pressure; dBP, diastolic blood pressure.

^b $P = 0.02$, hyperfiltering vs. control.

patients. By definition, GFR was different for the two groups.

ABP and heart rate values are described in Table 3. The nocturnal diastolic BP was significantly higher in hyperfiltering patients when compared with the control group (ANOVA, $P = 0.04$; SNK < 0.005). Differences in the diurnal variation of ABP were addressed by calculating the N:D ratio. The diastolic BP N:D ratio was higher in hyperfiltering patients ($92.0 \pm 8.6\%$), when compared with normofiltering patients ($85.9 \pm 4.8\%$) and the control group ($87.0 \pm 6.8\%$).

correlations (Pearson's tests) were calculated for GFR and diastolic BP N:D ratio (Figure 2A; $r = 0.5$, $P = 0.002$), ECV (Figure 2B; $r = 0.4$, $P = 0.002$), HbA_{1c} ($r = 0.3$, $P = 0.03$), diabetes duration ($r = -0.05$, $P = 0.4$), log AER ($r = 0.1$, $P = 0.2$), and urinary sodium ($r = 0.09$, $P = 0.3$). Variables with a P value < 0.10 were entered in a stepwise multiple linear regression analysis with GFR as the dependent variable. The results were as follows: diastolic BP N:D ratio (adjusted $r^2 = 0.19$, $F = 9.4$, $P = 0.004$), diastolic BP N:D ratio + ECV + HbA_{1c} (adjusted $r^2 = 0.27$, $F = 57$, $P = 0.003$). A

statistical analysis to determine the breakpoint in the correlation of GFR and diastolic BP N:D ratio disclosed that a broken line fitted significantly ($F = 57.1$) better than a straight line. The breakpoint was $140 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$, and GFR values under this level were not correlated with diastolic BP N:D ratio.

Conclusions

In this study, IDDM patients with glomerular hyperfiltration presented higher levels of nocturnal diastolic BP. GFR was associated with a blunted decrease in diastolic BP, with increased

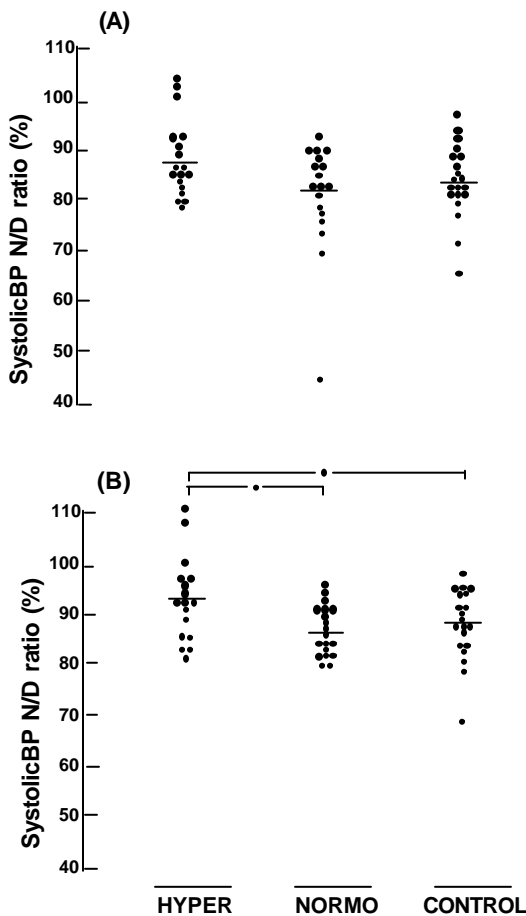


Figure 1. Individual night:day ratio for systolic (A) and diastolic (B) blood pressure in IDDM patients and healthy control subjects. HYPER, hyperfiltering patients ($n = 18$); NORMO, normofiltering patients ($n = 20$); CONTROL, control subjects ($n = 20$). Horizontal lines indicate the means. * $P < 0.005$.

ECV and HbA_{1c} . The diastolic BP N:D ratio was the main factor contributing for GFR variation. There is probably a threshold in GFR values above which there is an association with BP abnormalities. The breakpoint analysis disclosed

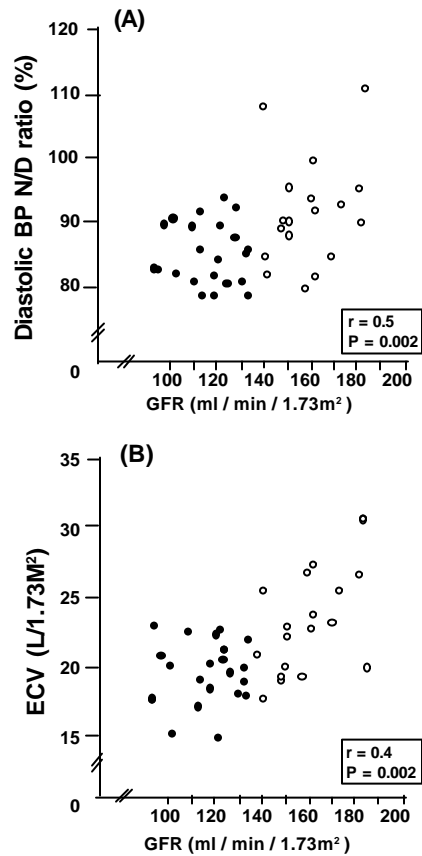


Figure 2. Correlations (Pearson's tests) between GFR and diastolic BP N:D ratios (A) and ECV (B) in IDDM patients. ●, normofiltering patients; ○, hyperfiltering patients.

that only GFR values $> 140 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ presented a significant correlation with the diastolic BP N:D ratio. This GFR value is closer to the upper limit of GFR previously established in our unit, of $134 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ (13).

It is well known that GFR is influenced by the degree of metabolic control in IDDM (17) and NIDDM patients (18). In the present study, HbA_{1c} variation accounted only for about 3% of the GFR variation. The relationship between GFR and ECV has already been reported by us (19) and others (20). Theoretically, the observed expansion of ECV could explain the abnormalities of the BP pattern in hyperfiltering IDDM patients. However, the blood volume was not different in a similar group of normofiltering and hyperfiltering IDDM patients (19). It could be speculated that during the night, in a recumbent position, there could be a redistribution of ECV leading to a transient increase in blood volume.

Higher levels of nocturnal BP in normotensive normoalbuminuric IDDM patients were also reported by other authors (5,6). In the

study by Gilbert et al. (5), there is no mention as to whether ABP monitoring was performed on working or nonworking days. Another study (6) evaluated only male patients, and the authors did not mention smoking habits, the number of tests performed on working days, and the criteria used to define the night period. The authors compared patients with a diabetes duration of 12 years with patients with a diabetes duration of 2.4 years.

Diabetes duration has been reported to influence ABP patients in normoalbuminuric IDDM patients (6, 21). In those studies, the night heart rate was higher in patients with a longer duration of diabetes, possibly indicating the presence of vagal neuropathy. Neither of these studies had performed proper autonomic function tests. It has already been shown that autonomic dysfunction is associated with blunted decrease of nocturnal diastolic BP in normoalbuminuric IDDM patients (22). In our study, the patients did not present abnormalities in autonomic cardiovascular tests or a higher nocturnal heart rate. However, we could not exclude an early autonomic dysfunction if more sensitive methods had been applied. The effect of the longer duration of diabetes could, in fact, represent the presence of autonomic neuropathy.

Other authors have not found any significant difference in the BP N:D ratio between normoalbuminuric IDDM patients and healthy control subjects (24,24). In the study by Hansen et al. (23), ABP monitoring was performed more often on nonworking days (71% in IDDM patients and 75% in control subjects) than in the present study (24% in IDDM patients and 29% in the control group; $P < 0.01$ for both comparisons). The duration of diabetes was also longer (18 years) than in our subjects (7.5 years). In another study (24), the number of patients and healthy individuals was small (12 in each group), fixed night periods were used to calculate the nocturnal BP mean (11:00 P.M. to 7:00 A.M.), and all the patients were admitted to the hospital for the night measurements. The authors did not mention whether normal individuals were also admitted.

The GFR was not measured in any of the studies mentioned above.

The association between GFR and an altered circadian BP rhythm could identify a subset of IDDM patients more susceptible to future development of diabetic nephropathy.

Prospective studies of this particular group of patients should be conducted. In conclusion, in normotensive and normoalbuminuric IDDM patients, glomerular hyperfiltration is associated with a higher nocturnal diastolic BP and with a blunted nocturnal decrease in diastolic BP levels.

Acknowledgments. Dr. Pecis was supported by a fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). This study was supported by grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundo de Incentivo à Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Eli Lilly Company.

We thank Dr. Rogerio Friedman and Dr. Luis Henrique Canani for statistical advice and valuable opinions during analysis of the results. Parts of this study were presented at the 9th Meeting of the European Diabetic Nephropathy Study Group, Parma, Italy, 3-4 May 1996 and in abstract form at the 56th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, 8-11 June 1996.

References

1. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
2. Yip JW, Jones SL, Wiseman MJ, Hill C, Viberti GC. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study. *Diabetes* 1996;45:1729-33.
3. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *BMJ* 1993;306:1235-9.
4. Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Intern Med* 1993;234:175-80.
5. Gilbert R, Philips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:824-7.
6. Rynkiewicz A, Furmanski J, Narkiewicz K, Semetkowska E, Bieniaszewski L, Horoszek-Mariarz S, Krupa-Wojciechowska B. Influence of duration of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus on

- 24-h ambulatory blood pressure and heart rate profile. *Diabetologia* 1993;36:577-850.
7. Wiegman TB, Herron KG, Chonko AM, Macdougall ML, Moore WV. Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:1556-60.
 8. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus: comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992;41:1035-41.
 9. Hansen KW, Pedersen MM, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE. Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992;35:1074-9.
 10. Azevedo MJ, Gross JL. Follow-up of glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:611.
 11. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org. 1985 [Tech. Rep. Ser., no. 727].
 12. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-8.
 13. Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J Med Biol Res* 1988;21:941-4.
 14. Chantler C, Barrat TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 1972;47:613-7.
 15. Brochner-Mortensen J: A simple single injection method for determination of the extracellular fluid volume. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:567-7.
 16. Jones RH, Molitoris BA. A statistical method for determining the breakpoint of two lines. *Anal Biochem* 1984;141:287-90.
 17. Parving H-H, Noer I, Deckert T, Evrin E, Nielsen SL, Syngsoe J, et al. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia* 1976;12:161-6.
 18. Silveiro S, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 1993;16:115-9.
 19. Azevedo MJ, Ramos OL, Gross JL. Renin-angiotensin axis in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Care Clin Pract* 1995;27:205-10.
 20. Fioretto P, Sambataro M, Cipollina MR, Ciorato C, Carraro A, Opocher G, et al. Role of atrial natriuretic peptide in the pathogenesis of sodium retention in IDDM with and without glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 1992;41:936-45.
 21. Hansen KW, Poulsen PL, Christiansen JS, Mogensen CE. Determinants of 24-h blood pressure in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:529-35.
 22. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1745-52.
 23. Hansen KW, Christensen CK, Andersen PH, Mau Pedersen M, Christiansen JS, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:847-54.
 24. Benhamou PY, Halimi S, De Gaudemaris R, Boizel R, Pitiot M, Siche JP, et al. Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992;15:1614-9.

Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy¹

Themis Zelmanovitz², Jorge L. Gross², Jarbas Oliveira²,
Mirela J. de Azevedo²

OBJECTIVE: To assess the performance of urinary total protein measurements in timed 24-h urine collection and in a diurnal random urine specimen for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy.

PATIENTS AND METHODS: A total of 167 diabetic patients (20 type 1 and 147 type 2 diabetic patients; 78 women and 89 men), aged 20-84 years, collected 217 timed 24-h urine specimens. Albumin was measured by immunoturbidimetry, total protein by the sulfosalicylic acid technique, and creatinine by Jaffé's method. According to the timed 24-h urinary albumin excretion rate, samples were divided into three groups: normoalbuminuric (urinary albumin excretion rate < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$; $n = 84$), microalbuminuric (urinary albumin excretion rate 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$; $n = 78$), and macroalbuminuric (urinary albumin excretion rate > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$; $n = 55$). Eight-six patients also collected 105 random urine specimens (normoalbuminuric, $n = 47$; microalbuminuric, $n = 37$; macroalbuminuric, $n = 21$), and urinary protein concentration and urinary protein-to-creatinine ratio were measured. The receiver operating characteristics curve approach was used to analyze the performance of the diagnostic tests.

RESULTS: Spearman's coefficient of correlation of 24-h urinary albumin excretion rate versus 24-h urinary protein was 0.95 ($P < 0.001$), and of 24-h urinary albumin excretion rate versus urinary protein concentration and urinary protein-to-creatinine ratio were 0.77 and 0.72, respectively ($P < 0.001$). The calculated areas (\pm SEM) under the receiver operating characteristics curve for the diagnosis of overt diabetic nephropathy were 0.9987 ± 0.001 for 24-h urinary protein, 0.9926 ± 0.006 for urinary protein concentration, and 0.9751 ± 0.014 for urinary protein-to-creatinine ratio. In the receiver operating characteristics curves, the first points with 100% sensitivity were 541 mg (95.7% specificity) for 24-h urinary protein, 431 mg/l (92.9% specificity) for urinary protein concentration, and 0.2 (76.2% specificity) for urinary protein-to-creatinine ratio.

CONCLUSIONS: Measurements of proteinuria presented almost perfect accuracy for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Protein measurement in spot urine is a reliable and simple method for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy.

Key-words: Urinary total protein measurements; random urine specimen; overt diabetic nephropathy.

Proteinúria ainda é útil para triagem e diagnóstico de nefropatia diabética sintomática

OBJETIVO: Avaliar a utilização de medições de proteína urinária total em coletas urinárias de 24 horas e em amostras diurnas coletadas aleatoriamente para triagem e diagnóstico de nefropatia diabética sintomática.

¹ Este artigo foi publicado originalmente em Diabetes Care 1998;21:1076-9. Parte deste estudo foi apresentada no International Diabetes Federation Meeting, Helsinque, Finlândia, 21-24 de julho de 1997.

² Departamento de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
Correspondência: Dr. Jorge Luiz Gross, Rua Ramiro Barcellos 2350, sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: gross@hotmail.com

PACIENTES E MÉTODOS: Foram coletadas 217 amostras de urina a cada 24 h de um total de 167 pacientes diabéticos (20 pacientes com diabetes tipo 1 e 147 com diabetes tipo 2; 78 mulheres e 89 homens), com idade entre 20 e 84 anos. A albumina foi medida por imunoturbidimetria, a proteína urinária total foi medida pela técnica do ácido sulfosalicílico e a creatinina, pelo método de Jaffe. As amostras foram divididas em três grupos de acordo com a taxa de 24 h de excreção urinária de albumina: normoalbuminúricos (taxa de excreção urinária de albumina < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$; n=84), microalbuminúricos (taxa de excreção urinária de albumina 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$; n=78), e macroalbuminúricos (taxa de excreção urinária de albumina > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$; n=55). Foram coletadas ainda 105 amostras aleatórias de urina de 86 pacientes (normoalbuminúricos, n=47; microalbuminúricos, n=37; macroalbuminúricos, n=21), das quais a concentração urinária de proteína e a relação proteína/creatinina urinária foram obtidas. O método da curva de características operacionais do receptor foi utilizado para analisar o desempenho dos testes diagnósticos.

RESULTADOS: O coeficiente de correlação de Spearman para a comparação entre a taxa de 24 h de excreção urinária de albumina e a proteína urinária de 24 h foi 0,95 ($P < 0,001$). O mesmo coeficiente, para a comparação da taxa de 24 h de excreção urinária de albumina com a concentração urinária de proteína, assim como com a relação proteína/creatinina urinária foi 0,77 e 0,72, respectivamente ($P < 0,001$). As áreas calculadas (\pm erro padrão) abaixo da curva de características operacionais do receptor para o diagnóstico de nefropatia diabética sintomática foram: $0,9987 \pm 0,001$ para a proteína urinária de 24 h; $0,9926 \pm 0,006$ para concentração urinária de proteína; e $0,9751 \pm 0,014$ para a relação proteína/creatinina urinária. Nas curvas de características operacionais do receptor os primeiros pontos com 100% de sensibilidade foram: 541mg (95,7% de especificidade) para proteína urinária de 24 h, 431 mg/l (92,9% de especificidade) para concentração urinária, e 0,2 (76,2% de especificidade) para a relação proteína/creatinina urinária.

CONCLUSÕES: As medidas de proteinúria foram extremamente eficazes na triagem e no diagnóstico de nefropatia diabética sintomática. A medição de proteína urinária é um método confiável e simples para a triagem e diagnóstico de nefropatia diabética sintomática.

Unitermos: Medição de proteína urinária total; coleta aleatória de urina ; nefropatia diabética sintomática.

Revista HCPA 1998;18(2):156-62

Introduction

The screening and diagnosis of diabetic nephropathy have been based on the measurement of urinary albumin excretion rate (UAER) in a timed 24-h or overnight urine collection; on albumin-to-creatinine ratio; or on albumin concentration in a random or early-morning urine sample (1-5). The measurement of urinary albumin by accurate methods (immunoturbidimetry or radioimmunoassay) is essential for the diagnosis of the

microalbuminuric phase of diabetic nephropathy, or incipient nephropathy, which can be halted or even reversed if appropriate measures are taken (6). It was demonstrated that screening and intervention for microalbuminuria are worthwhile, can have life-saving effects, and lead to considerable economic savings (7). However, financial constraint in some diabetes clinics has been considered the main reason limiting the use of urinary albumin measurements to screen for diabetic nephropathy (8). Classically, the diagnosis of overt diabetic nephropathy is

established when Albustix results are persistently positive or when total urinary protein (UP) excretion is > 0.5 g/24 h (9). In a recently published position statement, the American Diabetes Association recommended that screening for diabetic nephropathy should start with a routine urinalysis for protein (10). A dipstick test is used by most laboratories and is considered to have high sensitivity. A positive test result ought to be confirmed by quantitative protein measurement. If the test result is negative, measurement of albuminuria is necessary. The measurement of proteinuria by biochemical methods is simple and inexpensive and could increase the accuracy of the dipstick test for the initial screening of diabetic nephropathy. There are few data comparing the dipstick test with measurements of total proteinuria and albuminuria for the diagnosis of overt diabetic nephropathy (11, 12).

The aim of this study was to assess the performance of total UP measurements in timed 24-h urine collection and in a diurnal random urine sample (RUS) for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy by using the receiver operating characteristics (ROC) curve approach.

Patients and methods

We performed a study of diagnostic tests for overt diabetic nephropathy (macroalbuminuria). The criterion standard was timed 24-h UAER. The study was done at the outpatient diabetes clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (a tertiary care center). Informed consent was obtained from each patient, and the protocol was approved by the ethics committee.

Every type 1 and type 2 diabetic patient (defined according to the World Health Organization's criteria) without evidence of cardiac failure or renal tract disease other than nephropathy (urinary tract infection, hematuria, abnormal urinary sediment, plasma creatinine increase without proteinuria) was considered for the study.

The study population consisted of 167 ambulatory diabetic patients (20 type 1 and 147 type 2 diabetic patients; 78 women and 89 men), aged 56.9 ± 12.3 years (range 20-84). Patients were instructed in the collection of timed 24-h

urine for measurement of UAER and total protein and were told to return on the morning after the end of urine collection. No specific recommendation was made about fluid intake, physical exercise, or dietary protein intake. Women were not examined during menstruation. The patients collected 217 timed 24-h urine specimens, all confirmed to be sterile by culture. According to 24-h UAER (criterion standard), samples were divided into three groups: normoalbuminuric (NORMO) (UAER < 20 μ g/min; $n = 84$), microalbuminuric (MICRO) (UAER 20-200 μ g/min; $n = 78$), and macroalbuminuric (MACRO) (UAER ≥ 200 μ g/min; $n = 55$). During the morning visit to the clinic, after completing the timed 24-h urine collection and after the first voided urine sample (not necessarily the second voided urine sample), 86 patients also collected RUSs for measurements of urinary protein concentration (UPC) and urinary protein-to-creatinine ratio (UPCR), as well as for the dipstick test. Fasting was not a criterion for collecting the RUS sample. This procedure was performed twice by 19 patients on different occasions; then 105 urine samples were analyzed. According to the 24-h UAERs, these samples were also divided into NORMO ($n = 47$), MICRO ($n = 37$), and MACRO ($n = 21$) groups.

Urinary albumin was measured by immunoturbidimetry (Sera-Pak, Bayer, Tarrytown NY) in duplicate. The mean intra and interassay coefficients of variation (CVs) are 4.5 and 11.0%, respectively, at our laboratory. Urinary total protein was measured by the quantitative 3% sulfosalicylic acid technique (13). The mean intra-assay CV was 4.8%, and it was calculated from the 24-h samples using three total UPCs: 124, 357, and 893 mg/l. The individual intra-assay CVs of these samples were 1.6, 4.6, and 8.1%, respectively. The semiquantitative dipstick method for proteinuria (Combur M, Boehringer Mannheim, Mannheim Germany) was performed according to the directions of the manufacturer. Urinary creatinine was measured by Jaffe's reaction (CV = 7.2%) (CentrifChem Auto-Analyser, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland).

The relationship between 24-h UAER and 24-h UP and RUS measurements (UPC and UPCR) was calculated by Spearman's correlation coefficient (r_s). The contribution (%) of urinary albumin to total protein in timed 24-h urine was

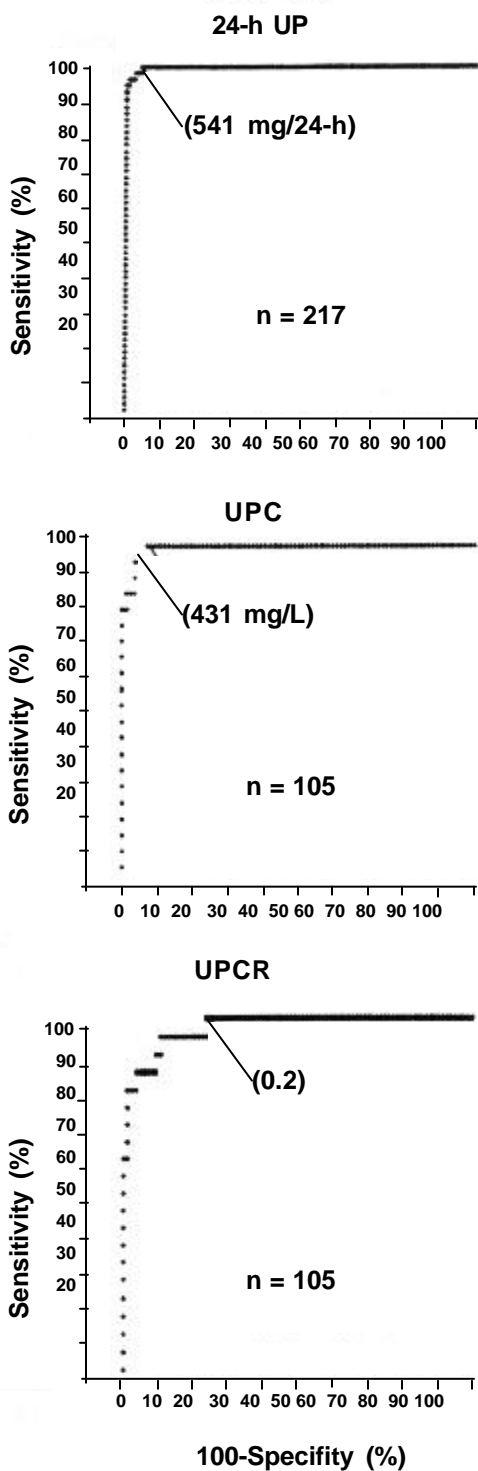


Figure 1. Receiver operating characteristics curves for total urinary protein, urinary protein concentration, and urinary protein-to-creatinine ratio as diagnostic tests for macroalbuminuria. Values in parenthesis correspond to the first point with 100% sensitivity.

determined in NORMO, MICRO and MACRO samples, and the contributions of urinary albumin to total protein were compared using the Kruskal-Wallis analysis of variance (ANOVA) and

nonparametric multiple comparison test. Sensitivities and specificities of total protein measurements in timed 24-h urine and in RUSs (UPCs and UPCR) as a diagnostic test for overt diabetic nephropathy were calculated in each sample. The ROC-curve approach was used to analyze the performance of the screening tests. The true-positive rate (sensitivity) versus the false-positive rate (100 - specificity) was plotted for each measurement. The first point with 100% sensitivity was chosen in each curve, and a second cutoff point was also determined in each curve by the intersection of the curves with the 100%-to-100% diagonal. The latter point represents the best equilibrium between sensitivity and specificity. The statistical analyses of ROC curves were done using a Visicalc program (14) and the ROC Analyser software version 5.0, which calculates the area under the curves (15). In assessing the accuracy of the Combur M test for the diagnosis of overt diabetic nephropathy, the 24-h UAER was considered the criterion standard. The level of significance was set at 0.05.

Results

The correlation of 24-h UAER to 24-h UP was 0.95 (n = 217; $P < 0.001$). When these urine samples were divided into the NORMO, MICRO and MACRO groups, the values for rS were 0.61, 0.80, and 0.95, respectively ($P < 0.001$). The rS values of 24-h UAER versus UPC and UPCR were 0.77 and 0.72, respectively ($P < 0.001$).

The median values and range of 24-h UAER and 24-h UP of 217 samples classified as NORMO, MICRO and MACRO, and the contribution of albumin to total protein in each sample group are shown in Table 1. The mean contribution of urinary albumin to total protein is lower in NORMO samples than in MICRO and MACRO samples. No difference was observed between MICRO and MACRO samples ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis ANOVA).

Figure 1 depicts the ROC curves for 24-h UP (n = 217) and UPC and UPCR (n = 105) as diagnostic tests for overt diabetic nephropathy. The calculated area (\pm SEM) under the ROC curves for the 24-h UP was 0.9987 ± 0.001 . The calculated areas under the ROC curves for RUS measurements for UPC (0.9926 ± 0.006) and UPCR (0.9751 ± 0.014) did not differ.

Table 1. Measurements of 24-h urinary albumin excretion rate, 24-h urinary protein, and contribution of albumin to total protein in the 217 urine samples^a

Sample group	n	24-h urinary albumin excretion rate (µg/min)	24-h urinary protein (mg/24-h)	Contribution of albumin to total protein (%)
NORMO	84	4.9 (0.1-19.5)	45.7 (6.5-323.7)	16.8 (0.42-47.5)
MICRO	78	69.6 (20.3-197.8)	230.9 (51.6-625.1)	44.2 (14.3-76.5)
MACRO	55	627.7 (201.2-4,056.8)	2,133.1 (541.2-12,123.5)	47.1 (33.4-79.2)

^aData are expressed as median range, except for contributions of albumin to total protein, which are expressed as mean range.

Table 2 presents the characteristics of the cutoff points for diagnosis of overt diabetic nephropathy according to the first point with a sensitivity of 100% and the nearest point to the intersection of the curves with the 100%-to-100% diagonal. At these two cutoff points, the corresponding values of 24-h UAER were 201.2 and 312.1 µg/min, respectively, for 24-h UP. For the chosen UPC cutoff points, the corresponding 24-h UAER values were 307.1 µg/min (first point with a sensitivity of 100%) and 185.3 µg/min (intersection of 100%-to-100% diagonal). For the UPCR cutoff points these values were 307.1 and 672 µg/min, respectively.

When the performance of 24-h UP as a diagnostic test for microalbuminuria was analyzed, the calculated area under the ROC curve (\pm SEM) was 0.9665 ± 0.0106 . In this curve, the first point with 100% sensitivity for the diagnosis of microalbuminuria was 51.6 mg/24-h (53.6% specificity) and the point determined by the intersection of the curve with the 100%-to-100% diagonal was 134 mg/24-h (90.9% sensitivity; 90.5% specificity).

The Combur M test presented a 100% sensitivity for the diagnosis of overt diabetic nephropathy, according to the 24-h UAER. False-positive results were observed in about 18% of specimens (82.8% specificity). The accuracy of the Combur M test was 86.7%.

Conclusions

The data presented in this study showed that quantitative measurements of total UP in both 24-h and spot urine samples, as analyzed by the area under the ROC curve, are accurate for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. The values of the estimated area under the curves were close to 1.0, which represents perfect accuracy. Interestingly, the 100%-sensitivity cutoff value of 541 mg in 24-h urine is very similar to the value of 500 mg/24-h, which was adopted to define overt diabetic nephropathy (9). Few studies have compared the measurements of total proteinuria and albuminuria for the diagnosis of diabetic nephropathy (11, 12). These studies analyzed

Table 2. Characteristics of the cutoff points of 24-hour urinary protein, urinary protein concentration, and urinary protein-to-creatinine ratio as diagnostic tests for overt diabetic nephropathy^a

	24-h urinary protein (mg/24 h)		Urinary protein concentration (mg/l)		Urinary protein-to-creatinine ratio (mg/mg)	
	Cutoff1	Cutoff2	Cutoff1	Cutoff2	Cutoff1	Cutoff2
Cutoff point	541	568	431	490	0.2	0.5
Sensitivity (%)	100	98.2	100	95.2	100	90.5
Specificity (%)	95.7	97.5	92.9	95.2	76.2	90.5
Accuracy (%)	96.8	97.7	94.3	95.2	80.9	90.5

^aCutoff 1 is the first cutoff point with 100% sensitivity; cutoff 2 is the nearest point to the intersection of the curve with the 100%-to-100% diagonal.

only patients with overt diabetic nephropathy (11) or were designed for the diagnosis of microalbuminuria (12) and did not use the ROC-curve approach. The ROC curve has been used to evaluate overall test performance (14, 15) and to compare the discriminating ability of clinical tests (16). As far as we know, no other study used this approach to analyze the performance of proteinuria for the diagnosis of overt diabetic nephropathy. For the screening of a disease, it is desirable to have a test that is highly sensitive and, if possible, highly specific (17). High sensitivity and specificity were found in the present study because the 100%-sensitivity cutoff values of total proteinuria in 24-h and random urine (UPC) were highly specific (95.7 and 92.9%, respectively). This was not observed when proteinuria was corrected for urine creatinine in spot urine (UPCR). The specificity was only 76.2% at the cutoff value with 100% sensitivity. This means that about 25% of patients diagnosed by this test as having overt diabetic nephropathy would go on to be wrongly diagnosed. These errors are probably due to an increase in tubular secretion of creatinine in patients with nephrotic syndrome (18) and the interference of ketone bodies and some drugs in the creatinine assay method (19).

Moreover, the creatinine measurement increases the cost of the screening test. The quantitative measurement of total protein in the same spot sample of urine that is positive on the semiquantitative dipstick test will increase the accuracy of routine urinalysis for the diagnosis of overt diabetic nephropathy. Furthermore, the measurement of total protein in an RUS could be used to follow patients with overt diabetic nephropathy at a lower cost than the measurement of albuminuria. At our institution, the cost per test is as follows (all amounts expressed in U.S. currency): dipstick method, \$0.61; protein measurement by sulfosalicylic method, \$0.71; automated immunoturbidimetry for albumin, \$0.78. These economic data took into account the cost of the materials used (Combur M, \$0.51 per strip; sulfosalicylic method, \$0.001; automated immunoturbidimetry for albumin, \$0.77), the time spent to perform each test (1.00, 1.68, 0.10 min, respectively), and the hourly rate of a technician (\$ 6.00).

This study confirms that 24-h proteinuria is not suitable for the screening of

microalbuminuria because the specificity of the first point with 100% sensitivity on the ROC curve was unacceptably low. Considering that the detection of microalbuminuria is important in forestalling the development of advanced renal disease (5), it is imperative that accurate methods be used to test dipstick negative urine samples for albuminuria.

The use of 24-h UP and UAER produced a positive and significant correlation over a wide range of values. This correlation was stronger in macroalbuminuric (0.95) and microalbuminuric (0.80) samples than in normoalbuminuric samples (0.61). A close correlation between albumin and total protein excretion was also observed by other authors in a small sample ($n = 11$) of type 1 diabetic patients with overt diabetic nephropathy (11). The weaker correlation in normoalbuminuric samples could be explained by a diminutive fraction of albumin in the total protein at those low levels of proteinuria. After the development of diabetic renal disease, there is a progressive increase in urinary albumin and total protein excretion. The mean contribution of albumin to total protein was approximately 45% in both micro- and macroalbuminuric samples, which was significantly different from the proportion found in the normoalbuminuric samples (17%). These results are similar to those previously reported by Viberti et al. (20), who observed that the contribution of albumin to total protein was respectively 7, 15, and 42% in the urine samples of control subjects (UAER range 4.3-26.2 mg/24 h), patients with microproteinuria (UAER <150 mg/24 h; range, 18.7-122.8) and patients with macroproteinuria (UAER > 150 mg/24 h; range 157-6257). The different proportions observed in the microproteinuric group and our microalbuminuric group are probably due to the different criteria used to classify the patients. According to the current classification of stages of diabetic nephropathy (10), patients with UAER levels in the upper range of microalbuminuria were excluded, and normoalbuminuric patients were included, in the group classified as microproteinuric by Viberti et al. (20).

In conclusion, proteinuria demonstrated almost perfect accuracy for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Protein measurement in spot urine is a reliable and simple method for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy.

Acknowledgements. This study was supported by grants from Fundação de Amparo à pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundo de Incentivo à Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Programa de Apoio a Núcleos de Excelência. T.Z. is the recipient of a scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES).

References

1. International Diabetes Federation, St. Vincent's Declaration, World Health Organization. *Consensus Guidelines for the Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes*. European IDDM Police Group, Eds. Bussum, The Netherlands, Medicom Europe, 1993.
2. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995;25:107-12.
3. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and the potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81.
4. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1-8.
5. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20:516-9.
6. Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
7. Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes? *BMJ* 1993;306:1722-5.
8. Gazis A, Page SR. Microalbuminuria screening in the UK: are we meeting European standards? *Diabet Med* 1996;13:764-7.
9. Ireland JT, Viberti GC, Watkins PJ. The kidney and urinary tract. In: Keen H, Jarret J, eds. *Complications of Diabetes*. 2nd ed. London: Edward Arnold; 1982. p. 137-78.
10. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy (position Statement). *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl. 1):S50-3.
11. Sasse EA, Dumas BT, Lemann Jr. J. Diabetic nephropathy: urinary albumin or total protein? *Ann Intern Med* 1989;111:343-4.
12. Phillipou G, James SK, Seaborn CJ, Phillips PJ. Screening for microalbuminuria by use of rapid, low-cost colorimetric assay. *Clin Chem* 1989;35:456-8.
13. Bradley M, Schuman GB, Ward PCJ. Examination of urine. In: Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1979. p. 559-634.
14. Centor RM. A Visicalc program for estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decis Making* 1985;5:139-48.
15. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
16. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under a receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
17. Flechter RH, Flechter SW, Wagner EH. Diagnosis. In: *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 43-74.
18. Carrie BJ, Golbeltz HV, Michaels AS, Myers BD. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980;69:177-82.
19. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 1986;23:243-50.
20. Viberti GC, Mackintosh D, Keen H. Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1983;32 (Suppl. 2):92-5.

Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients¹

Sandra P. Silveiro², Luciana da Costa², Maristela O. Beck²,
Jorge L. Gross²

OBJECTIVE: To evaluate the urinary albumin excretion rate and the glomerular filtration rate of single-kidney type 2 diabetic patients and of single-kidney nondiabetic patients. **PATIENTS AND METHODS:** Patients who had only one kidney for at least 5 years, with no renal disease or hypertension at the time of the nephrectomy and with no calculus or systemic disease at the time of the evaluation, were included in this controlled cross-sectional study. A total of 20 single-kidney type 2 diabetic patients (eight men, age 62 ± 9 years; diabetes duration 8.5 ± 7 years), 17 single-kidney nondiabetic patients (two men, age 57 ± 13 years), and 184 type 2 diabetic patients who were matched to the single-kidney diabetic group for age, sex and body mass index were studied. Urinary albumin excretion rate was measured by immunoturbidimetry in timed 24-h sterile urine, and glomerular filtration rate was determined by the ⁵¹CrEDTA single-injection method.

RESULTS: Single-kidney type 2 diabetic patients presented a higher proportion (eight of 20; 40%) of microalbuminuria (urinary albumin excretion rate 20-200 mg/min) than single-kidney nondiabetic patients (three of 17; 17.6%) and type 2 diabetic patients (37 of 184; 20%). Single-kidney diabetic patients presented a higher proportion of macroalbuminuria (urinary albumin excretion rate >200 mg/min; six of 20; 30%) than single-kidney nondiabetic patients (one of 17; 6%) but were similar to type 2 diabetic patients (43 of 184; 23%). The glomerular filtration rates of normoalbuminuric single-kidney nondiabetic patients ($71.7 \pm 21.4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) and single-kidney type 2 diabetic patients ($73.0 \pm 21.5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) were similar but higher than the one-kidney glomerular filtration rate (GFR₂) of the age-, sex-, and body mass index-matched normoalbuminuric type 2 diabetic patients ($54.0 \pm 11.6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$).

CONCLUSIONS: Increased GFR related to single-kidney status confers an increased risk of developing renal disease in the presence of diabetes.

Key-words: UAER; GFR; type 2 diabetes; single kidney patients.

Taxa de excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular em pacientes com diabetes tipo 2 e apenas um rim

OBJETIVO: Avaliar a taxa de excreção urinária de albumina e a taxa de filtração glomerular em pacientes com apenas um rim e diabetes tipo 2 e em pacientes não-diabéticos com apenas um rim.

¹ Este artigo foi publicado originalmente em Diabetes Care 1998;21:1521-4.

² Departamento de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS Brasil.

Correspondência: Dr. Jorge Luiz Gross, Rua Ramiro Barcellos 2350, sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: gross@hotmail.com

PACIENTES E MÉTODOS: Foi feito um estudo controlado, de corte transversal. Este estudo incluiu pacientes que tivessem apenas um rim por, pelo menos, 5 anos, que não apresentaram doenças renais ou hipertensão quando da nefrectomia, e que não tivessem cálculo ou doença sistêmica quando da avaliação. Foram avaliados 20 pacientes com apenas um rim e diabetes tipo 2 (oito homens, idade 62 ± 9 anos; duração da diabete $8,5 \pm 7$ anos), 17 pacientes não-diabéticos com apenas um rim (dois homens, idade 57 ± 13 anos), e 184 pacientes com diabetes tipo 2, que foram agrupados por idade, sexo e índice de massa corporal com os pacientes diabéticos com apenas um rim. A taxa de excreção urinária de albumina foi medida por imunoturbidimetria através de coletas de urina esterilizada obtidas a cada 24 h. A taxa de filtração glomerular foi determinada pelo método $^{51}\text{Cr-EDTA}$ de injeção única.

RESULTADOS: Os pacientes com diabetes tipo 2 e apenas um rim apresentaram uma proporção maior (oito em 20; 40%) de microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina 20-200 mg/min) do que os pacientes não-diabéticos e com apenas um rim (três em 17; 17,6%) e do que os pacientes diabéticos do tipo 2 (37 em 184, 20%). Pacientes diabéticos com apenas um rim apresentaram uma proporção maior de macroalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina >200 mg/min; seis em 20; 30%) do que os pacientes não-diabéticos e com apenas um rim (um em 17; 6%), mas semelhante à mesma proporção dos pacientes com diabetes tipo 2 (43 em 184; 23%). As taxas de filtração glomerular dos pacientes não-diabéticos e normoalbuminúricos com apenas um rim ($71,7 \pm 21,4$ ml \times min $^{-1}$ \times 1,73m $^{-2}$), e de pacientes com diabetes tipo 2 e apenas um rim ($73,0 \pm 21,5$ ml \times min $^{-1}$ \times 1,73m $^{-2}$) foram semelhantes. No entanto, estas foram mais elevadas do que a taxa de filtração glomerular (TFR, 2) dos pacientes com diabetes tipo 2 e normoalbuminúricos, agrupados por idade, sexo e índice de massa corporal ($54,0 \pm 11,6$ ml \times min $^{-1}$ \times 1,73m $^{-2}$).

CONCLUSÕES: Uma TFR elevada, associada à condição de um único rim, confere um aumento do risco de desenvolvimento de doença renal na presença de diabetes.

Unitermos: taxa de excreção urinária de albumina (UAER); TFR; diabetes tipo 2; pacientes com apenas um rim.

Revista HCPA 1998;18 (2): 163-9

Introduction

Abnormalities in glomerular hemodynamic homeostasis have been proposed as the main determining factor to initiate and continue the progression of renal disease (1). Increased glomerular filtration rate (GFR) is the most commonly used marker of these changes. Glomerular hyperfiltration has been suggested as a risk factor for the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients (2), but the data are still contradictory (3-5). Few prospective studies on type 2 diabetic patients

are available, and the results are still inconclusive (6,7). Perhaps some of this controversy could be attributed to the lack of a more meaningful definition of glomerular hyperfiltration, since most authors define hyperfiltration as GFR values above the upper limit of the normal range (mean + 2 SD) and this could be a rather arbitrary criterion. The single-kidney condition is characterized by hyperfiltration and can, therefore, be employed as a model for the study of the effects of glomerular hyperfiltration. Experimental studies incriminate glomerular hypertension in mediating progressive renal

damage after uninephrectomy (8). Most of the studies came to the conclusion that uninephrectomy in men does not induce adverse effects on the remnant kidney. These studies did not include a representative number of diabetic patients (9,10). Probably, the presence of diabetes increases the harmful potential of the single-kidney condition for renal function. To examine the consequences of the single-kidney status for kidney function (GFR and urinary albumin excretion rate, UAER), single-kidney individuals with and without diabetes were evaluated.

Patients and methods

A cross-sectional study was conducted on single-kidney patients with type 2 diabetes (SKD), single-kidney nondiabetic patients (SKN), and type 2 diabetic patients with two kidneys. The study was performed at the outpatient diabetes clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (a tertiary care center) between January 1995 and December 1996. Informed consent was obtained from each patient, and the protocol was approved by the ethics committee. The diagnosis of diabetes and normal glucose tolerance was based on World Health Organization (WHO) criteria. The oral glucose tolerance test (75g of glucose) was performed in all nondiabetic patients after an overnight fast. The inclusion criterion for single-kidney patients (with or without diabetes) was the presence of only one kidney for at least 5 years. The presence of only one kidney was confirmed by renal scintigraphy (dimercapto succinic acid) and ultrasonography. Patients with renal disease (presence of overt proteinuria; > 0.5 g/24 h or positive dipstick; and/or serum creatinine > 1.2 mg/dl) at the time of nephrectomy were excluded. Patients were also excluded if they presented calculus or systemic disease at the time of study evaluation.

A total of 20 type 2 diabetic patients with at least 1 year of diabetes duration and a previous known condition of one-kidney status (SKD patients) were recruited from the outpatient clinic at HCPA or from private clinics. The SKN patients were selected from a list of 365 patients who had undergone uninephrectomy at the hospital between 1975 and 1990. A total of 40 patients in the same age range as SKD patients were identified. Seventeen patients could not be

located; three refused to participate in the study; and three patients presented abnormal glucose tolerance and were excluded from the study. A total of 184 type 2 diabetic patients were selected from a pool of about 500 type 2 diabetic patients attending the diabetes clinic, based on the same age range of SKD and SKN patients and on the same known duration range of diabetes of SKD patients.

All patients were submitted to a clinical evaluation. Smokers were defined as those currently smoking. Height and weight (light clothes without shoes) were measured and BMI was calculated ($\text{weight}/\text{height}^2$). Blood pressure was measured twice in the sitting position after a 10-min rest with a mercury sphygmomanometer (phases I and V of the Korotkoff sounds). Arterial hypertension was considered to be present when systolic blood pressure was higher than 140mmHg or diastolic blood pressure was higher than 90 mmHg or if the patient was taking anti-hypertensive drugs. In diabetic patients, the presence of retinopathy was assessed by an ophthalmologist by funduscopy after mydriasis. Absence of vibratory perception (tuning fork) and of ankle reflex and/or compatible symptoms were considered to represent peripheral neuropathy. Macroangiopathy was diagnosed by history and by clinical examination compatible with peripheral arterial, cerebrovascular, or coronary heart disease. The patients were evaluated at their usual diets, which corresponds to an average protein intake of 1.4 g/kg body weight, assessed by diet records and nitrogen output.

Urinary albumin was measured in 24-h timed sterile urine samples by immunoturbidimetry (Microlab, Ames-Bayer, Tarrytown, NY) (intra- and interassay coefficients of variation 4.5 and 11.0%, respectively). The presence of microalbuminuria or macroalbuminuria (confirmed at least twice) was established when the UAER was 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ or >200 $\mu\text{g}/\text{min}$, respectively (11). GFR was measured in the single-kidney patients and in a sample of 39 normoalbuminuric type 2 diabetic patients by the ^{51}Cr -EDTA single-injection method (coefficient of variation 11.2%) according to Chantler and Barrat (12). These normoalbuminuric type 2 diabetic patients were selected according to age, sex, and BMI from the normoalbuminuric patients ($n = 104$) of the whole group of type 2 diabetic patients ($n =$

184). The GFR values of 32 normal individuals (age 55.3 ± 4.7 years, range 48-66) were $100.9 \pm 18.0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^2$. Glucose was determined by a glucose oxidase method, creatinine by the Jaffé reaction, and fructosamine by a colorimetric method (normal range 1.87-2.87 mmol/l). These measurements were performed during the same day of GFR evaluation.

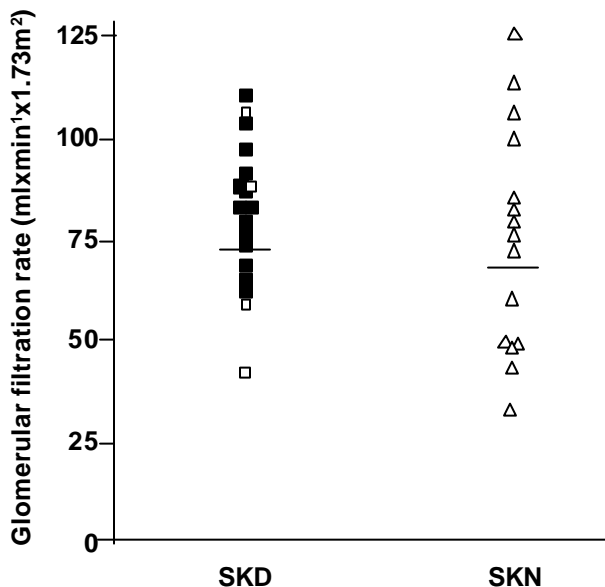


Figure 1. Glomerular filtration rate values of SKD patients and SKN patients. \bar{y} and Δ represent normoalbuminuric patients, and \blacksquare and \blacktriangle represent micro- and macroalbuminuric patients.

Statistical analysis

UAER values were log-transformed before the calculations. Differences in mean values were tested by the unpaired *t* test and by analysis of variance. Data were compared by the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Proportions were compared by the Fisher's exact test and the χ^2 test. *P* values <0.05 were considered to be statistically significant. Results are expressed as means \pm SD unless otherwise stated. Statistical analysis was carried out with SAS and SPSS software packages.

Results

Causes of single-kidney condition

The causes of solitary-kidney condition were similar in SKD and SKN patients. Five of

the SKD patients were considered to have renal agenesis, and the causes of uninephrectomy for the others were the following: infection (5), lithiasis (5) cancer (3), donation (1), and vascular abnormality (1). Three of the SKN patients were considered to have renal agenesis, and the reasons for uninephrectomy for the others was the following: donation (5), infection (4), lithiasis (2), cancer (2), and unknown (1). No significant difference in duration of the single-kidney condition was observed between SKD (means \pm SD [range]; 23 ± 17 years [5-63]) and SKN (21 ± 18 [5-73], *P* = 0.64) patients.

Clinical and laboratory characteristics

SKD, SKN, and type 2 diabetic patients were age-matched (age 62 ± 9 years [48-81]; 57 ± 13 [35-75]; 61 ± 7 [48-75], respectively) and BMI-matched (28 ± 4 ; 27 ± 5 ; $28 \pm 5 \text{ Kg/m}^2$). They did not differ regarding smoking habit. The proportion of women was higher among SKN (15 of 17) patients than among type 2 diabetic patients (92 of 184) but was similar to that of SKD patients (12 of 20). Type 2 diabetic patients presented a higher proportion (113 of 184) of arterial hypertension than SKN patients (5 of 17; *P* = 0.01), but not higher than that of SKD patients (9 of 20). SKD and type 2 diabetic patients presented the same known diabetes duration (8.5 ± 7 years [1-22]; 10 ± 7 [1-34], respectively; *P* = 0.47).

SKD and type 2 patients presented the same degree of metabolic control at the time of evaluation (fasting plasma glucose $9.7 \pm 4.4 \text{ mmol/l}$ [3.6-22.0]; 9.8 ± 4.1 [2.6-24.0], respectively; fructosamine $3.41 \pm 0.74 \text{ mmol/l}$ [2.52-5.04]; 3.40 ± 0.84 [2.00-7.00], respectively). There was no correlation between fasting plasma glucose and GFR in SKD patients ($r = 0.22$, *P* = 0.17).

Renal data

SKD patients presented a higher proportion of microalbuminuria (8 of 20, 40%) than SKN (3 of 17, 17.6%; *P* = 0.03) and type 2 diabetic (37 of 184, 20%; *P* = 0.03) patients and a higher proportion of macroalbuminuria (6 of 20, 30%) compared with SKN patients (1 of 17, 6%; *P* = 0.03). However, no difference was found in the

proportion of macroproteinuria between SKD and type 2 diabetic patients (43 of 184, 23%; $P = 0.19$). The GFR values of normoalbuminuric SKD ($73.0 \pm 21.5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) and SKN ($71.7 \pm 21.4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) were not different

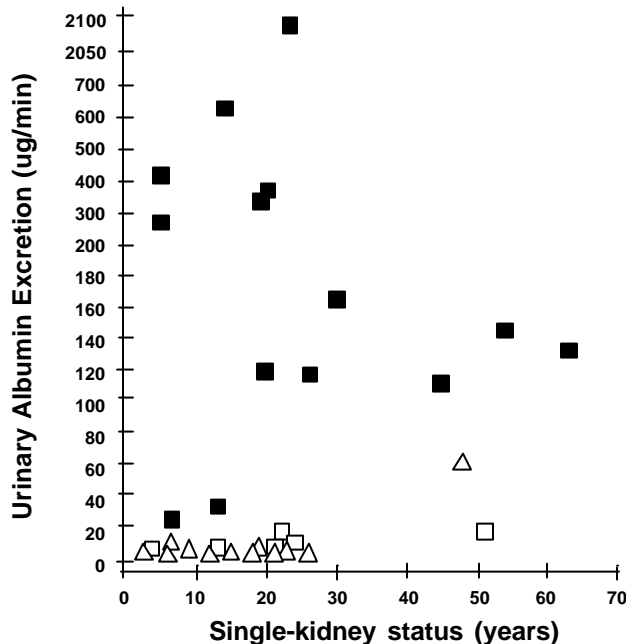


Figure 2. Urinary albumin excretion and number of years with one kidney in SKD patients (Z) and in SKN patients (Δ). Z and Δ represent normoalbuminuric patients, and ■ and ▲ represent micro and macroalbuminuric patients.

(Figure 1). Assuming that each kidney accounts for 50% of total renal function, these values were higher than those of normoalbuminuric type 2 diabetic patients ($108.1 \pm 23.2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2} \div 2 = 54.0 \pm 11.6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) and normal individuals ($100.9 \pm 18.0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2} \div 2 = 50.5 \pm 9.0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$).

When analyzing the UAER and the duration of the single-kidney condition, we observed that three of four SKN patients who developed increased albuminuria did so after 30 years with one kidney. On the other hand, increased UAER was observed in SKD patients as early as after 5 years of single-kidney status (Figure 2).

Considering only SKD and SKN patients with increased UAER, the duration of the single-kidney condition was found to be shorter in SKD patients (23.0 ± 18.4 vs. 43.5 ± 23.2 years; $P = 0.009$). All SKD patients with more than 25 years of single-kidney condition presented increased UAER levels, except one patient with renal

agenesis whose known duration of diabetes was 1 year. SKD and type 2 patients with elevated UAER presented similar age (63 ± 10 vs. 62 ± 7 years, respectively), male-to-female ratio (8:6 vs. 30:50), BMI (29 ± 5 vs. $28 \pm 5 \text{ kg/m}^2$), known diabetes duration (10 ± 7 vs. 12 ± 8 years), proportion of smokers (1:14 vs. 7:80), number of hypertensive patients (8 of 14 vs. 58 of 80), and degree of metabolic control (fasting plasma glucose 10.6 ± 4.9 vs. $10.7 \pm 4.7 \text{ mmol/l}$; fructosamine 3.46 ± 0.72 vs. $3.55 \pm 0.89 \text{ mmol/l}$). The prevalence of chronic complications of diabetes, such as retinopathy (54 vs. 76%), peripheral neuropathy (23 vs. 54%), and macrovascular disease (31 vs. 28%) was similar for SKD and type 2 diabetic patients, respectively.

Conclusions

In the present study an increased proportion of microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients with only one kidney for at least 5 years was observed. This period of time was chosen as the minimum time required for the patients to be exposed to the risk (single-kidney). The interval of 5 years was based on the observation that microalbuminuria will develop only after 5 years of diabetes duration in type 1 patients (13). The elevated number of diabetic patients with renal disease may indicate that the glomerular hyperfiltration occurring in single-kidney patients has a pathogenic role in the development of diabetic nephropathy. The clinical and laboratory characteristics of the three groups of patients were similar, but the duration of single-kidney status was shorter in SKD patients than in SKN patients. Therefore, we may assume that the single-kidney condition predisposes to the appearance of increased UAER.

The GFR increases 40-60% in the remaining kidney a few weeks after nephrectomy (14). Our data are in accordance with this observation, considering the range of GFR in normal individuals and normoalbuminuric type 2 diabetic patients. The increase in GFR in uninephrectomized nondiabetic individuals is due to the increase in renal plasma flow (RPF) (14). In diabetic patients, the increase of RPF accounts for approximately 40% of the increase in GFR (15). Experimental studies have suggested that

increased intraglomerular pressure also contributes to hyperfiltration, and it is probably the most important factor of initiating renal disease (16). Therefore, the mechanisms of hyperfiltration of nondiabetic single-kidney patients are probably not the same as those of diabetic patients.

It has been previously reported that GFR levels are influenced by metabolic control in type 2 diabetic patients, correlating positively with fasting plasma glucose in these patients (17). In SKD patients, this correlation was not observed, probably because GFR was already maximally elevated in patients with one kidney.

Previous studies on single-kidney patients included small numbers of diabetic patients. Schmitz et al. (9) found no detectable harmful effects on kidney function in patients with one kidney ($n = 29$), including three type 1 diabetic patients. Narkun-Burgess et al. (10), in a 45-year follow-up after traumatic uninephrectomy ($n = 28$), concluded that the procedure has few major adverse effects on the kidney. However, four out of five patients with some alteration of renal function in that study (serum creatinine > 1.5 mg/dl or proteinuria > 250 mg/day) also presented with type 2 diabetes. As far as we know, the current study is the largest one including diabetic patients with one kidney.

However, we should note that the proportion of macroalbuminuria in SKD patients was not different from that observed in type 2 diabetic patients. This could represent a bias of selection of type 2 diabetic individuals since this group was recruited from a tertiary care center with a special interest in diabetic nephrectomy. In fact, the proportion of macroalbuminuria in our type 2 diabetic patients was higher than that reported by other authors (14%) (18). Using this figure, we observed that our SKD patients presented a higher proportion of macroalbuminuria ($P = 0.02$).

An important aspect to be solved is the meaning of the increased UAER in SKD and SKN patients. Microalbuminuric SKD patients are very similar to microalbuminuric type 2 diabetic patients regarding blood pressure levels, degree of metabolic control, and prevalence of other chronic complications of diabetes. Only a prospective analysis of these patients could determine if this increased UAER constitutes a

risk factor for increased mortality or more advanced stages of diabetic nephropathy, as demonstrated in type 2 diabetic patients with two kidneys (19,20).

Acknowledgments. This study was supported by grants from Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Projeto de Apoio a Núcleos de Excelência. L.A.C. and M.B.O. were recipients of scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), and S.P.S. was the recipient of a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

References

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.
2. Morgensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:201-6.
3. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
4. Yip JW, Jones SL, Wiseman MJ, Hill C, Viberti G. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM. *Diabetes* 1996;45:1729-33.
5. Lervang H-H, Jensen S, Brochner-Mortensen J, Ditzel J. Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;31:723-9.
6. Silveiro SP, Friedman R, Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:171-4.
7. Nelson RG, Bennet PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD. Development and progression of renal disease in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;335:1636-42.
8. Mauer SM, Steffes MW, Michael AF, Brown DM. Studies of diabetic nephropathy in animals and man. *Diabetes* 1976;25 (Suppl. 2):850-7.

9. Schmitz A, Christensen CK, Christensen T, Solling K: No microalbuminuria or other adverse effects of long-standing hyperfiltration in humans with one kidney. *Am J Kidney Dis* 1989;13:131-6.
10. Narkun Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993;43:1110-5.
11. Herman W, Hawthorne V, Hamman R, Keen H, De Fronzo R, Newman J, De Stefano F, Striker G, Hirschman G, Agodoa L. Proceedings from the International Symposium on Preventing the Kidney Disease of Diabetes Mellitus: Public Health Perspectives (Consensus Statement). *Am J Kidney Dis* 1989;13:2-6.
12. Chantler C, Barrat TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of ⁵¹-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 1972;47:613-7.
13. Microalbuminuria Collaborative Study Group: Microalbuminuria in type 1 diabetic patients: prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care* 1992;15:495-501.
14. Pabico RC, McKeena BA, Freeman RB: Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney Int* 1975;8:166-75.
15. Morgensen CE, Christensen CK, Pedersen MM, Alberti KGMM, Boye N, Christensen T, et al. Renal and glycemic determinants of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric diabetics. *J Diabet Complications* 1990;4:159-65.
16. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephros: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85-FG93.
17. Silveiro SP, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 1993;16:115-9.
18. Gall M-A, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:655-61.
19. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
20. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49:1744-7.

Labor induction with misoprostol versus dinoprostone: A meta-analysis of seven randomized trials

Sérgio Martins-Costa¹, Luciana Bertoldi Nucci²,
José Geraldo Lopes Ramos¹

OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of two prostaglandin analogs, misoprostol and dinoprostone, for labor induction of third trimester pregnancies with fetus and cervix unfavorable to oxytocin, as reported by recently published studies.

METHODS: Seven randomized, controlled and prospective studies, comparing intravaginally applied misoprostol (n=500) with dinoprostone (n=498) were selected from Medline. For each variable analyzed in each of the seven studies reviewed, we used SerSimonian and Laird's method to evaluate the homogeneity of treatment effects. To analyze the results of each clinical trial, the relative risk was calculated with a 95% Confidence Interval; a "common" RR for different outcomes was also calculated using the Mantel-Haens method, with the SAS statistical package. The following outcomes were evaluated in our study: need for oxytocin augmentation; need for cesarean section; meconium passage; 1- and 5-minute Apgar scores.

RESULTS: When misoprostol was used instead of dinoprostone, there was a decrease of approximately 50% in the need to use oxytocin (RR = 0.55; 0.49-0.63). No difference was found regarding the need to perform cesarean sections in the misoprostol group when compared to the dinoprostone group (RR = 1.04; 0.81-1.34). There was a slightly higher incidence of meconium passage among the group that used misoprostol (RR = 1.39; 1.03-1.86). No significant difference in the incidence of Apgar score smaller than 7 was observed between the misoprostol or dinoprostone group, either at the 1st (RR = 1.36; 0.92-2.26) or at the 5th minute (RR = 1.39; 0.36-5.36).

CONCLUSIONS: For the labor induction in third trimester pregnancies, with live fetus and unfavorable cervix, misoprostol is as effective and as safe as dinoprostone. A 50 ~~mg~~ dose of misoprostol may cause a higher incidence of meconium passage, however, it doesn't compromise the perinatal performance of the newborn. The cost of misoprostol treatment was significantly lower than the cost of dinoprostone treatment according to the three studies that assessed this variable.

Key-words: Cervix uteri; dinoprostone; induced labor; misoprostol; oxytocin.

Indução do parto com misoprostol versus dinoprostone: uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados

OBJETIVO: Comparar a eficácia e a segurança de dois análogos das prostaglandinas, misoprostol e dinoprostone, na indução do parto em gestações de terceiro trimestre com feto vivo e cérvix desfavorável ao uso de ocitocina, conforme relatos recentes

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Sérgio Martins-Costa, Rua Goitacaz 107, Vila Assunção, CEP 91900-400, Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-249-7989. Fax: +55-51-222-3592.

² Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

na literatura.

MÉTODOS: Foram selecionados do sistema Medline sete estudos randomizados, controlados e prospectivos, comparando misoprostol ($n = 500$) com dinoprostone ($n = 498$) utilizados por via vaginal. Utilizou-se o método de DerSimonian e Laird para avaliar a homogeneidade do efeito do tratamento para cada variável analisada pelos sete estudos. Optou-se pelo risco relativo com intervalo de confiança de 95% para avaliar o resultado de cada ensaio clínico, calculando-se também o RR "comum" para os diferentes desfechos pelo método de Mantel-Haenszel, utilizando-se o pacote estatístico SAS. Os seguintes desfechos foram analisados: uso de ocitocina; índice de cesariana; eliminação de mecônio; escore de Apgar no 1º e 5º minutos.

RESULTADOS: Houve uma diminuição significativa – aproximadamente 50% – na necessidade de uso de ocitocina com a aplicação do misoprostol em relação ao dinoprostone (RR = 0,55; 0,49-0,63). Não foi encontrada nenhuma diferença na necessidade de cesariana entre o grupo que utilizou misoprostol (RR = 1,04; 0,81-1,34) e o que utilizou dinoprostone. Houve uma incidência ligeiramente aumentada de eliminação mecônio no grupo do misoprostol (RR = 1,39; 1,03-1,86) em relação ao dinoprostone. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre o grupo que utilizou misoprostol e o grupo que utilizou dinoprostone em relação à incidência de escores de Apgar menor do que 7, tanto no 1º minuto (RR = 1,36; 0,92-2,26), como no 5º minuto (RR = 1,39; 0,36-5,36).

CONCLUSÕES: O misoprostol por via vaginal é tão efetivo e tão seguro quanto o dinoprostone para a indução do parto em gestações de terceiro trimestre com feto vivo e cérvix desfavorável ao uso de citocina. A dose de 50 μg de misoprostol pode provocar um aumento na eliminação de mecônio, sem contudo comprometer o desempenho perinatal dos recém nascidos. O custo do tratamento com misoprostol foi significativamente menor nos três estudos que avaliaram este item.

UNITERMOS: Cérvix; dinoprostone; parto induzido; misoprostol, ocitocina.

Revista HCPA 1998;18 (2):170-6

Introduction

Cervical ripening is a vital phenomenon for the success of labor induction. It is characterized by the onset of uterine contractions that initiate labor. Induction methods have been studied since the 16th century, and, except for the introduction of oxytocin and prostaglandins, there has been very little change in these methods. Pregnant women with small uterine cervical dilation (Bishop score less than or equal to 5) rarely respond well to labor induction with oxytocin. At Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), the two most frequent reasons for cesarean section indication (20.4% of all indications) are failure to induce labor using oxytocin and presence of cervix unfavorable to induction (1).

In recent years, many researchers have

dedicated themselves to study the development of agents that can be used to promote cervical ripening (2-5). Dinoprostone, an estradiol prostaglandin analog (PgE_2), the only pharmaceutical agent for cervical ripening approved by the Food and Drug Administration in the United States, received this approval only after 5 years of research, and after publication of over 70 reports on clinical trials (6). Many researchers have shown the advantages of using another agent, misoprostol (PgE_1), an estrone prostaglandin analog (7-12). These studies suggest that misoprostol is safe, very effective, stable at room temperature, easy to store and that it costs less than dinoprostone. On the other hand, some authors have shown that the incidence of tachysystole, meconium passage and nonreactive cardiotocography is higher with

misoprostol (13, 14).

The objective of this study is to review published randomized clinical trials which compare dinoprostone and misoprostol in terms of their properties to promote cervical ripening and labor induction. The reported benefits and risks of using misoprostol will be evaluated through meta-analysis.

Materials and methods

After a bibliographic search in *Medline*, 31 articles about the use of misoprostol pregnant women were chosen. From these, seven were selected, since they fulfilled the criteria of being prospective, randomized, and controlled studies, and of comparing the effects of intracervical application of dinoprostone to the effects of intravaginal application of misoprostol in third trimester pregnancies with live fetus and unfavorable cervixes to the use of oxytocin.

For each variable analyzed in each of the seven studies, DerSimonian and Laird's method (D&L method, modified Cochran method) was employed to assess the homogeneity of treatment effects (15, 16). Treatment effects were not considered heterogeneous in the various studies in terms of the variables analyzed for a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$).

The results of each clinical trial were evaluated using the relative risk (RR) with a 95% confidence interval. Moreover, a "common" relative risk (typical RR) and its 95% confidence

interval were calculated for specific outcomes reported by all the studies, through the MantelHaenszel method, using the SAS statistical package (17). We chose to determine the RR because it can estimate the magnitude of an association between exposure (PgE₁ or PgE₂) and outcome. From the variables analyzed in our study (since they were similarly analyzed in the seven clinical trials): need for oxytocin augmentation; need for cesarean sections; meconium passage; Apgar score smaller than 7 at the 1st and 5th minutes. When the relative risk could not be calculated due to the absence of magnitude, as in the variable Apgar score smaller than 7 at the 5th minute (8, 10, 13), a small constant (0.5) was added to make the calculation possible (18).

Results

Use for oxytocin

There is a reduction of approximately 50% in the need for oxytocin augmentation when misoprostol is used, in comparison with dinoprostone (Figure 1). This reduction happened in all studies, independently of the dosage of misoprostol or dinoprostone (typical RR = 0.55; 0.49-0.63). This benefit was less evident in the study by Fletcher et al. (7), in which relatively higher doses of dinoprostone (3 mg) were used (RR = 0.65; 0.20-2.07), and in the study by Wing et al. (10), in which smaller doses of misoprostol (25 µg) were used (RR = 0.64; 0.52-0.79).

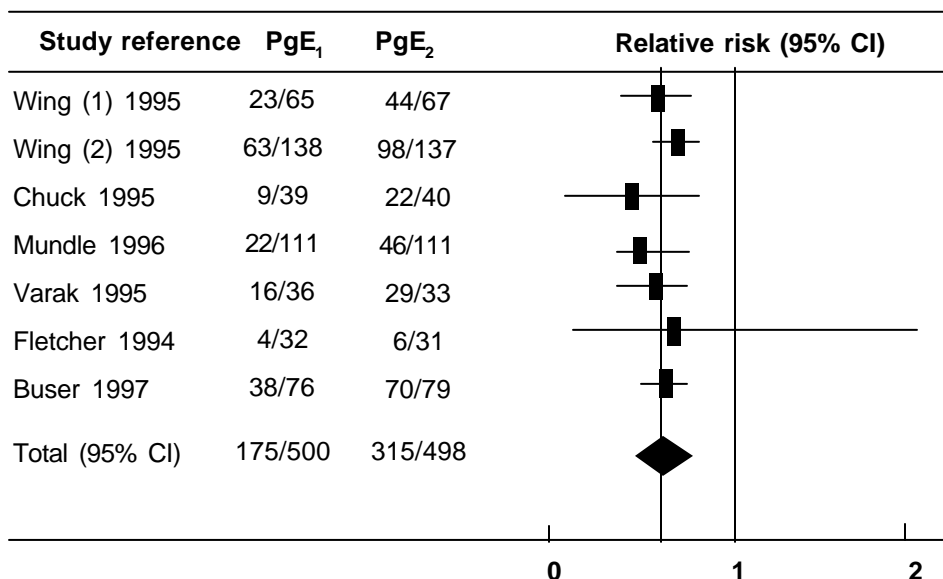


Figure 1. Need for oxytocin augmentation. Typical RR = 0.55; χ^2 for heterogeneity = 4.161.

Cesarean section

No difference was found regarding need for cesarean section deliveries between the misoprostol group and the dinoprostone group (RR = 1.04; 0.81-1.34) (Figure 2). The need for cesarean sections ranged, among the various

of meconium passage in the misoprostol group than in the dinoprostone group (typical RR = 1.39; 1.03-1.86). This was partly due to the study by Wing et al. (13), in which 50 µg doses of misoprostol were administrated every 3 hours, to a maximum of six doses (RR = 2.67; 1.20-5.95). This negative outcome was not observed

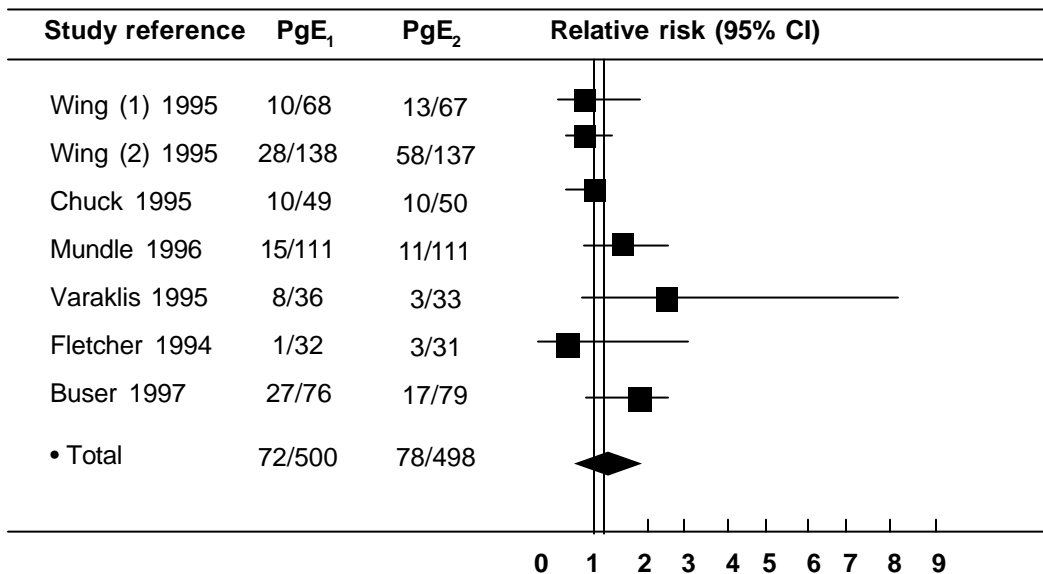


Figure 2. Need for cesarean section delivery. Typical RR = 1.04; χ^2 for heterogeneity = 10.00.

studies, from 3.1 to 35.5% for the misoprostol group and from 9.6% to 21.5% for the dinoprostone group (7, 14). Such variations are related to a more or less tolerant conduct with respect to cesarean sections, and they do not reflect the type of prostaglandin used.

when the same authors (10) used a 25 µg dose of misoprostol every 3 hours (RR = 1,25; 0.72-2.18). Likewise, this negative outcome was not observed in the studies of Chuck & Huffaker (8) (RR = 0.82; 0.23-2.86) and Mundle et al. (11) (RR = 1.25; 0.82-1.91), which used 50 µg doses of misoprostol, but at 4 hour intervals.

Meconium passage

Evaluation of this outcome was possible with only four of the seven studies analyzed (Figure 3). There was a slightly higher prevalence

Apgar score smaller than 7

Comparing the misoprostol group to the dinoprostone group, there was no significant

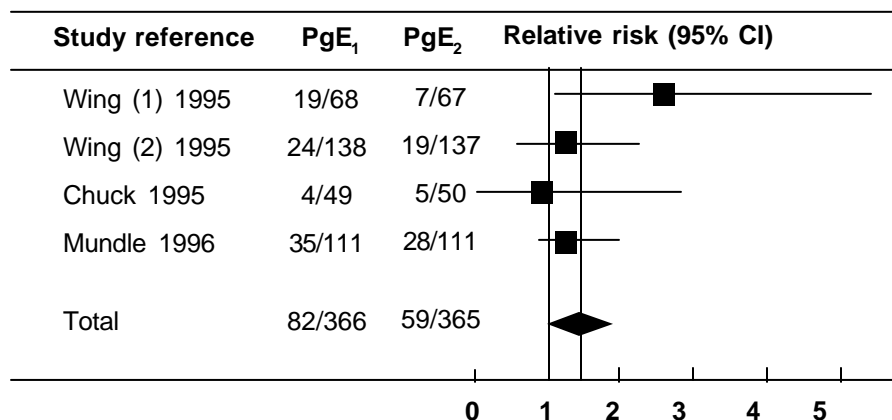


Figure 3. Meconium passage. Typical RR = 1.38; χ^2 for heterogeneity: 3.789.

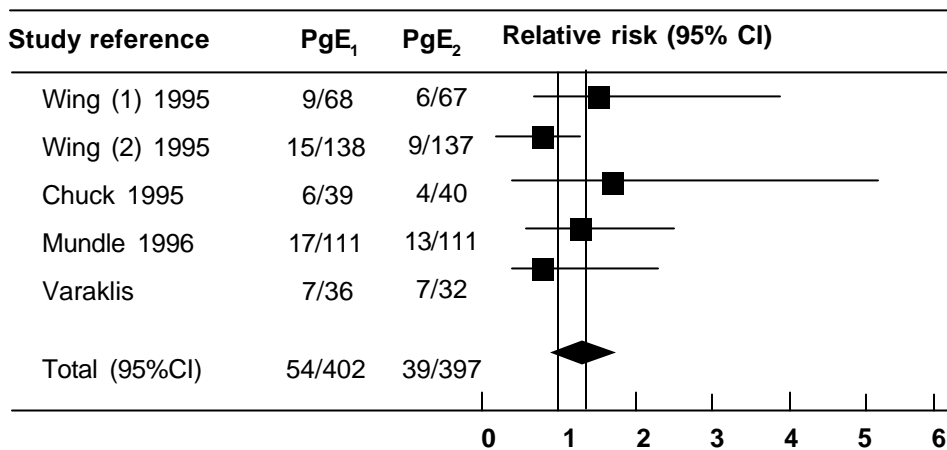


Figure 4. Apgar score < 7 at the 1st minute. Typical RR = 1.36; χ^2 for heterogeneity = 0.800.

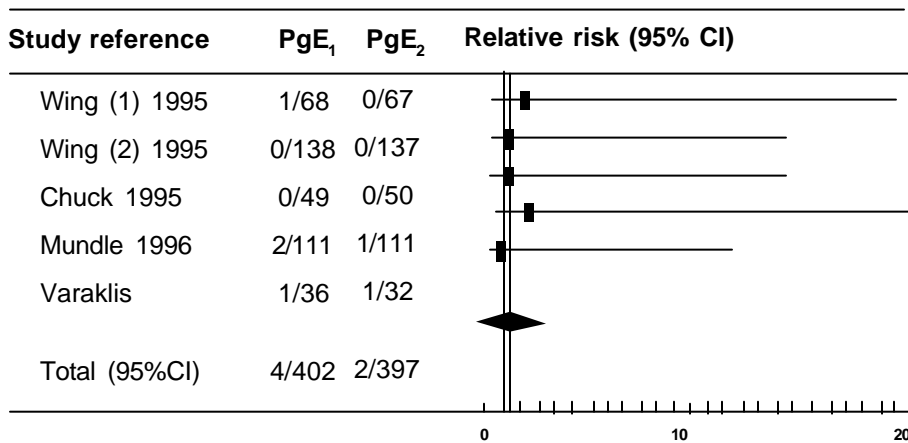


Figure 5. Apgar score < 7 at the 5th minute. Typical RR = 1.39; χ^2 for heterogeneity: 0.379.

difference for newborns regarding Apgar score smaller than 7, either at the 1st (typical RR = 1.36; 0.92-2.26) or at the 5th minute (typical RR = 1.39; 0.36-5.36) (Figures 4 and 5). As with the meconium passage variable, the study by Wing et al. (13), which employed a 50 µg dose of misoprostol at 3 hour intervals, had the highest RR for Apgar score smaller than 7 (RR = 1.94 at the 5th minute).

Discussion

The studies reviewed here selected to enable a comparison between two types of prostaglandins (misoprostol and dinoprostone), and not to compare prostaglandins with oxytocin. Clinical trials comparing prostaglandins with oxytocin are usually inconsistent, due to randomizing and control difficulties. Besides having excluded patients presenting

contraindications to vaginal delivery and to prostaglandin use, all the authors reviewed have excluded from their studies patients with previous uterine scarring.

All the authors reviewed assessed induction time using various parameters, such as: duration in relation to changes in Bishop score; time span from the beginning of labor induction until the actual delivery; duration of the 1st and 2nd labor stages; length of time until the onset of uterine contractions. This diversity of parameters got in the way of a more precise assessment of labor induction time, although all studies did show that misoprostol decreases the time interval between the start of treatment and the start of the active stage of labor or birth. This suggests that this misoprostol, administrated in 25 to 100 µg doses, is more powerful than dinoprostone in 0.5 or 3.0 mg doses, at least in relation to cervical effacement and onset of

uterine contractions. Wing et al. (10, 13) observed a higher incidence of tachysystole with 50 µg doses of misoprostol in comparison to 0.5 mg doses of dinoprostone; this was not observed with 25 µg doses of misoprostol. Buser et al. (14) did not observe a higher incidence of tachysystole in a group of 76 patients who received 50 µg of dinoprostone. The difficulty to find an effective and safe dosage also occurred in the first PgE₂ studies, when the vaginal gel was made from Prostin suppositories.

The presence or not of fetal distress is always taken into consideration when prescribing drugs for labor induction. In a study by Fletcher et al. (7), 63 patients received a single 100 mg dose of misoprostol or 3 mg of dinoprostone and were evaluated. There were no cases of perinatal death in either group. In the same study, no significant difference (9.4% for misoprostol and 13% for dinoprostone) was found in terms of hyperstimulation, that is, association of tachysystole and fetal bradycardia.

In a study in which Wing et al. (13) observed a higher frequency of meconium passage with 50 µg doses of misoprostol every 3 hours, no significant differences were registered in terms of more accurate indicators of fetal distress, such as Apgar score, need for resuscitation or admission to the neonatal intensive care unit. In another study using 25 µg doses of misoprostol, the same authors again found no significant difference between misoprostol or dinoprostone in terms of fetal distress (10). Varaklis et al. (9) registered similar pH values for the newborns' umbilical cord venous and arterial blood for patients both in the misoprostol group and in the dinoprostone group, even when using 25 µg of misoprostol (every 2 hours) in comparison with 0.5 mg of dinoprostone (every 6 hours).

Among pregnant women who received either 50 µg of misoprostol or 0.5 mg of dinoprostone, Mundle and Young (11) did not observe any significant difference in terms of nonreactive cardiotocography, umbilical cord blood pH smaller than 7; meconium passage; or Apgar scores (1st and 5th minute) smaller than 7. On the other hand, Buser et al. (14) did observe a higher incidence of hyperstimulation in the misoprostol group (50 µg every 3 hours), compared to the dinoprostone group (0.5 mg every 6 hours). In the same study, no significant

difference was found in association with incidence of 5-minute Apgar score smaller than 6, or to neonatal intensive care unit admission and days spent in the intensive care unit.

The treatment cost was also assessed in some studies. Wing et al. (13) reported a cost of 0.36 dollars for every 100 µg of misoprostol and 75 dollars for every 0.5 mg of dinoprostone; 100 µg of misoprostol yields four of the indicated 25 µg doses. Chuck and Huffaker (8) reported a cost of 0.20 dollars for each dose of misoprostol, compared to 65 dollars per dose of dinoprostone. Mundle and Young (11) mentioned an average cost of 0.22 Canadian dollars for PgE₁ treatment compared to 70 Canadian dollars for PgE₂ treatment. Such estimates suggest that a 50 µg dose of misoprostol has a cash value that is 318 to 416 times lower that of a 0.5 mg dose of dinoprostone.

Therefore, the present analysis, which reviewed seven randomized and controlled studies that included 998 patients (misoprostol n = 500; dinoprostone n = 498), leads to the conclusion that intravaginal misoprostol is as effective and as safe as dinoprostone for labor induction in third trimester pregnancies with live fetus and cervixes unfavorable to oxytocin. A 50 µg dose of PgE₁ administered at 3 hour intervals is associated with a higher frequency of meconium passage, but without compromising the perinatal performance of the newborn. The cost of misoprostol treatment was significantly lower in the three studies that assessed this item.

References

1. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Reis, R. Operação cesariana. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, eds. Rotinas em obstetrícia. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p. 181-98.
2. Blumenthal PD, Ramanauskas R. Randomized trial of dilapan and laminaria as cervical ripening agents before induction of labor. *Obstet Gynecol* 1990;75:365-8.
3. Rouben D, Arias F. A randomized trial of extra-amniotic saline infusion plus intracervical Foley catheter balloon versus prostaglandin E₂ vaginal gel for ripening the cervix and inducing labor in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1993;82:290-4.
4. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke

- I, Schroeder P, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993;81:332-6.
5. Trootwijk AL, vanVeen JBC, Doesburg WH. Pre-induction intracervical application of a highly viscous prostaglandin E2 gel in pregnant women with an unripe uterine cervix: A double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1992;43:105-11.
 6. Laube DW. Induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(3): 485-95.
 7. Fletcher H, Mitchel S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994;83:244-7.
 8. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 (Peptidil): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1137-42.
 9. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1995;86:541-4.
 10. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1811-6.
 11. Mundle WR, Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labor; a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1996;88:521-5.
 12. Windrim R, Bennet K, Mundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:392-7.
 13. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1804-10.
 14. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581-5
 15. DerSimonian R, Laird N. Meta analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.
 16. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical method for combining event from clinical trials. *Stat Med* 1989;8:141-51.
 17. Haennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown & Co., 1987.
 18. Agresti A. *Categorical data analysis*. 1^o ed. Gainesville, Florida: John Wiley & Sons; 1990.

Induction of intrabdominal adhesion formation by a polypropylene mesh prosthesis: An experimental study in rats

Richard R. Gurski¹, Carlos C. Schirmer¹, Jeverson Wagner¹, Gustavo L. Berlim¹, Marcelo F. Müller¹, Plauto E. Beck¹, Juliana Weidlich¹, Betina Teruchkin¹, Alexandre V. Schwarzbold¹, Cristina S. M. Leite¹, Mariana F. Tatsch¹, Maurício Saueressig¹, Maria I. Edelweiss¹, Cleber D. P. Kruef¹

INTRODUCTION: The correction of groin hernias using a transperitoneal videolaparoscopic method with a polypropylene mesh is becoming increasingly common. This could lead to an increased incidence of adhesion formation.

MATERIALS AND METHODS: The incidence of adhesions induced by mesh placement and by reperitonization was observed in 40 male adult Wistar rats, randomly allocated to four groups of 10 rats (Group A = no mesh, no reperitonization; B = no mesh, reperitonization; C = mesh, no reperitonization; D = mesh and reperitonization). After opening the abdominal cavity, the iliac fossa was identified and a peritoneal opening, measuring about 2 by 2 cm, was done on the parietal wall. In the rats in which a polypropylene prosthesis was used, a piece of Marlex mesh, measuring about 1.5 by 1.5 cm was placed on the peritoneal opening. A simple suture was performed in the animals submitted to reperitonization, using a 5.0 monofilamentar polypropylene thread on a cardiovascular (atraumatic) needle. The animals were killed 15 days after the operation. Macroscopic analysis was done by an investigator blinded to intervention group. Fisher's exact test and the χ^2 test were used for statistical analysis of the results. A $P < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS: Adhesions were significantly more common in the groups in which the prosthesis was placed (59% vs. 95%; $P = 0.01$), as well as in the groups in which reperitonization was performed (58% vs. 100%; $P = 0.03$).

CONCLUSIONS: The results suggest that polypropylene mesh placement and reperitonization are each independent factors that have a role in inducing the formation of adhesions.

Key-words: Groin hernia; postoperative adhesions; laparoscopic surgery.

Indução de aderência intrabdominal por prótese de retícula de polipropileno: estudo experimental em ratos

INTRODUÇÃO: A correção de hérnias na virilha através de um método videolaparoscópico transperitoneal está se tornando cada vez mais comum. Contudo, este método poderia levar a um aumento na incidência de formação de aderências.

MATERIAIS E MÉTODOS: A incidência de aderências induzidas pela colocação de

¹ Departamento de Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Richard R. Gurski, Rua Felipe Neri 447/601, CEP 90520-540, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/fax: +55-51-332-1352/330-8783.

retícula e pela reperitonização foram observadas em 40 ratos Wistar adultos, machos, divididos aleatoriamente em quatro grupos com 10 ratos cada um (Grupo A = sem retícula, sem reperitonização; B = sem retícula, com reperitonização; C = com retícula, sem reperitonização; D = retícula e reperitonização). Após a abertura da cavidade abdominal, a fossa ilíaca foi identificada e fez-se uma abertura de aproximadamente 2 x 2 cm na parede parietal. Nos ratos em que uma prótese de polipropileno foi utilizada, uma retícula Marlex com 1,5 x 1,5 cm foi colocada sobre a abertura peritoneal. Nos outros animais, a reperitonização foi feita com sutura simples, utilizando-se fio de polipropileno monofilamentar 5.0 com uma agulha cardiovascular (atraumática). Os animais foram sacrificados 15 dias depois da operação. A análise macroscópica foi realizada por um investigador cego quanto ao grupo de origem dos animais. A análise estatística utilizou o teste exato de Fisher e o χ^2 . Um $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS: As aderências foram significativamente mais comuns nos grupos nos quais a prótese foi utilizada (59% vs. 95%; $P = 0,01$), assim como nos grupos nos quais foi feita a reperitonização (58% vs. 100%; $P = 0,03$).

CONCLUSÕES: Os resultados sugerem que a retícula de polipropileno e a reperitonização são fatores independentes entre si quanto à indução de formação de aderências.

Unitermos: Hérnia de virilha; adesões pós-operatórias; cirurgia laparoscópica.

Revista HCPA 1998;18 (2): 177-80

Introduction

The surgical treatment of groin hernias is one of the most commonly performed surgical procedures in the United States, with over 500.000 surgeries being done yearly. These are, usually, safe procedures, which may be performed on an ambulatorial basis and allowing patients to return to their regular activities in an average of 3 weeks.

With the advent of videolaparoscopic surgical techniques, there has been an excessive number of indications for the correction of groin hernias by this method. To date, the most common technique involves a transperitoneal approach. Many studies have compared the advantages and drawbacks of open versus videolaparoscopic surgery for the correction of inguinal hernias (1-3). Indeed, patient follow-up in these studies is still short, not allowing definitive conclusions in relation to complications and recurrence rate.

One of the arguments against the transperitoneal videolaparoscopic technique is that the placement of a polypropylene prosthesis

(Marlex mesh), in contact with intra-abdominal viscera, could cause the formation of adhesions. In this technique, it is common practice to cover the mesh with peritoneum (reperitonization) after the muscular wall defect has been closed, to avoid contact between the prosthesis and the intrabdominal cavity and to aid on its adequate positioning. Some experimental studies (4-7) have shown that this could lead to an increase in the incidence of adhesions between the mesh and the visceral peritoneum. The association of prosthesis placement and reperitonization, as usually performed on the videolaparoscopic method, could increase even more the occurrence of such complications. The present study was designed to evaluate the incidence of intraperitoneal adhesion formation with the placement of a Marlex mesh, and with reperitonization.

Materials and methods

Forty male adult Wistar rats, weighing about 250g were studied in the experiment. These were randomly allocated to four groups of

10 rats (A, B, C and D). General anesthesia was induced with inhaled sulfuric ether and maintained with an association of subcutaneous fentanyl and midazolam. Antibiotic prophylaxis was done with a single dose of intramuscular cefazolin (40 mg/Kg), given to the animals immediately before the procedure was started.

The rats were positioned on dorsal decubitus, antisepsis was done with iodated alcohol and a sterile fenestrated surgical dressing were placed on the surgical site.

Table 1. Procedures performed according to randomization

Group	Marlex mesh placement	Reperitonization
A	no	no
B	no	yes
C	yes	no
D	yes	yes

A median xipho-pubic incision was performed. After opening the abdominal cavity, the iliac fossa was identified and a peritoneal opening, with about 2 by 2 cm, was done on the parietal wall. Further procedures were performed on each rat according to randomization (Table 1). In the rats in which a polypropylene prosthesis was used, a piece of Marlex mesh, measuring about 1.5 by 1.5 cm, was placed on the peritoneal opening. In the animals submitted to reperitonization, we performed a simple suture, using a 5.0 monofilamentar polypropylene thread with a cardiovascular (atraumatic) needle. The abdominal wall was closed on two planes with continuous suture, using a 3.0 monofilamentar polypropylene.

Fifteen days after the operation the animals were killed with inhaled sulfuric ether on a

Table 2. Incidence of adhesions according to randomization group

Adhesions	yes	no
Group A ^a	3	7
Group B	7	0
Group C	8	1
Group D	10	0

^a $P < 0.05$ compared to the other groups.

supraphysiological dose. Macroscopic analysis was done by an investigator blinded to intervention group.

A specific database was created in Epi-info 6.0 to analyze the data. This was done using Fisher's exact test and the chi-square (χ^2) test. A $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

There were no deaths during the surgical procedure. Two animals died during anesthesia induction and two died in the immediate post-operative period. Three of the animals which died had been randomized to Group B, and one to Group C. No infectious complications were observed.

Adhesions were present mainly to the omentum, except by two to the bladder and one to the spermatic cord. The incidence of adhesion for each group is shown in Table 2.

The control group had less adhesions than the other groups (A x B $P = 0.01$; A x C $P = 0.02$; A x D $P = 0.003$). Groups B, C and D had no statistical difference in terms of incidence of adhesions (B x C $P = 1.0$; B x D $P = 1.0$; C x D $P = 0.47$).

The animals with a Marlex mesh had more adhesions than the ones without it (A+B x C+D: $P = 0.01$). Reperitonization also increased the incidence of adhesions (A+C x B+D: $P = 0.03$).

Discussion

Intrabdominal adhesions were rare events before laparotomy became a standard procedure. Papers on surgery from the first half of this century do not mention intraperitoneal adhesions. The penetration into the abdominal cavity brought with it the first descriptions of adhesions (5).

The evolution of surgical procedures showed that in zones of reclosure of open peritoneum, there is a greater incidence of adhesions than in other, non-damaged, zones. Ellis (10,11) says that this is probably due to an obliteration of microvasculature on these areas, producing local ischemia and the development of collateral circulation, thus resulting in adhesion formation.

In relation to the use of the polypropylene prosthesis and its placement in contact with ab-

dominal viscera, the greater concern is regarding the potential complications of the procedure as a whole. Theoretically, complications include intestinal obstructions by adhesions, erosion of abdominal viscera (by contact with the prosthesis) and associated infection. Many authors describe such complications in association with the use of the Marlex mesh to reinforce the abdominal wall, in humans and in experimental studies (8).

The laparoscopic inguinal hernia repair has caused great discussion, due to the need of invading the abdominal cavity and to the routine use of prosthesis. The formation of intraperitoneal adhesions is a rare event with the conventional technique, as opposed to the videolaparoscopic technique, where these complications have been shown to happen, probably due to the factor described above, which, theoretically, increases the chance of adhesion formation (9).

Another important factor for adhesion formation is reperitonization. Durstein-Decker et al. (5) observed a greater incidence of adhesion in rats in which reperitonization was performed to cover an induced abdominal wall defect. This finding could be explained by the theory that closure of peritoneum would produce ischemic areas, thus inducing adhesion formation (10,11). Likewise, laparoscopic repair of inguinal hernias in pigs, using a Marlex mesh, has shown a greater incidence of adhesions in the animals in which reperitonization was performed above the mesh (used in all animal) (9).

In the present study, it was observed that the control group (no prosthesis and no reperitonization) had a lower incidence of adhesion formation than the remaining groups. The animals in which the Marlex mesh was used had a greater incidence of adhesions than the animals without prosthesis. Likewise, the animals on which reperitonization was performed showed a greater incidence of adhesions than their controls. All the animals in the group which underwent prosthesis placement and reperitonization showed adhesions on the 15th day of the experiment.

The results of this study show that reperitonization and polypropylene prosthesis

placement induce intrabdominal adhesion formation.

References

1. Payne Jr JH, Grininger LM, Izawa MT, Podoll EF, Lindahl PJ and Balfour J. Laparoscopic or open inguinal herniorrhaphy? A randomized prospective trial. *Arch Surg* 1994;129:973-81.
2. Cornell RB and Kerlakian GM. Early complications and outcomes of the current technique of transperitoneal laparoscopic herniorrhaphy and a comparison to the traditional open approach. *Am J Surg* 1994;168:275-9.
3. McMahon AJ, Baxter JN and O'Dwyer PJ. Preventing complications of laparoscopy. *Br J Surg* 1993;80:1593-4.
4. Durstein-Decker C, Brick WG, Gadacz TR, Crist DW, Ivey RK and Windom KW. Comparison of adhesion formation in transperitoneal laparoscopic herniorrhaphy techniques. *Am Surg* 1994;60:157-9.
5. Kyzer S, Bayer I, Turani H, Chaimoff C. The influence of peritoneal closure on formation of intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Int J Tissue React* 1986;8:355-9.
6. Milewczyc M. Experimental studies on the development of peritoneal adhesions in suturing and non-suturing of parietal peritoneum in rabbits. *Ginecologia Polska* 1989;60:1-6.
7. McDonald MN, Elkins TE, Wortham GF, Stovall TG, Ling FW and McNeeley SG Jr. Adhesion formation and prevention after peritoneal injury and repair in the rabbit. *J Reprod Med* 1988;33:436-9.
8. Murphy JL, Freeman JB and Dionne PG. Comparison of marlex and gortex to repair abdominal wall defects in the rat. *Can J Surg* 1989;32:244-7.
9. Fitzgibbons RJ Jr, Salerno GM, Filipi CJ, Hunter WJ and Watson P. A laparoscopic intraperitoneal onlay mesh technique for the repair of an indirect inguinal hernia. *Ann Surg* 1994;219:144-56.
10. Ellis H. Internal overhealing: the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 1980;4:303.
11. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Gynecol Obstet* 1971;133:497.

Avaliação pré-operatória dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago¹

Richard R. Gurski², Carlos Cauduro Schirmer²,
André Ricardo Pereira da Rosa³, Wellington G. dos Santos²,
Cleber D. Kruehl², Loreno Brentano²

OBJETIVO: Os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e a linfocitometria têm sido usados para determinação do estado imunológico de pacientes com câncer, relacionando suas alterações à piora do estado nutricional. O objetivo desse estudo foi avaliar o estado imunológico dos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, determinando-se um perfil imunológico.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram estudados 45 pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (casos) e 90 pacientes com outras doenças cirúrgicas (controles) através dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria.

RESULTADOS: A comparação entre os grupos em relação à perda de peso demonstrou que o grupo dos casos era estatisticamente mais desnutrido que os controles ($P = 0.001$). Nenhum dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada utilizados (candidina, varidase, tricofitina e tuberculina) apresentou diferença estatisticamente significativa ($P = NS$) quando se compararam os dois grupos. Houve diferença estatística ($P = 0.002$) em relação à linfocitometria, com diminuição significativa da contagem de linfócitos nos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago.

CONCLUSÕES: Os autores concluem que os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada foram de pouca utilidade para diferenciar o estado imunológico pré-operatório em ambos grupos estudados. Por outro lado, a linfocitometria demonstrou ser um bom método de avaliação da imunidade celular em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, podendo ser utilizado como mais um teste para caracterizar desnutrição nesse grupo de pacientes.

Unitermos: Avaliação nutricional imunológica, desnutrição, avaliação pré-operatória.

Preoperative assessment of delayed hypersensitivity skin tests and lymphocyte count in patients with epidermoid esophageal carcinoma

OBJECTIVE: Cutaneous tests for delayed hypersensitivity have been used for differentiating preoperative immunologic status so as to determine nutritional

¹ Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e no Curso de Pós-Graduação em Medicina: Mestrado em Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Grupo de Esôfago e Estômago, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Richard R. Gurski, Rua Edmundo Gardolinski, 115/04, CEP 90480-130 - Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/fax: +55-51-332-1352 / 330-8783.

⁴ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁵ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

performance. The aim of this study was to evaluate the immunologic status of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus.

PATIENTS AND METHODS: Delayed hypersensitivity and lymphocytometry were preoperatively assessed in 45 patients with squamous cell carcinoma (cases) and 90 patients with common surgical diseases (controls).

RESULTS: Comparison of weight loss between the two groups showed that the case group was significantly more malnourished than the controls ($P = 0.001$). None of the cutaneous tests used (candidin, varidase, tricoftin, and tuberculin) showed statistical significance ($P = NS$) when the two groups were compared. There was statistical difference ($P = 0.002$) in lymphocytometry with a significant decrease of lymphocyte counts in the control group.

CONCLUSIONS: The authors conclude that the cutaneous tests for delayed hypersensitivity were of little application for differentiating preoperative immunologic status to determine nutritional performance, while lymphocytometry seems to be a reliable test to evaluate cellular immunity in patients with squamous cell carcinoma. Lymphocytometry may be used as an additional test to assess malnutrition in these patients.

Key-words: Immunologic nutritional assessment, undernutrition, preoperative evaluation.

Revista HCPA 1998;18(2):181-7

Introdução

A importância da avaliação nutricional nos resultados do tratamento de pacientes cirúrgicos está fartamente documentada, especialmente nos portadores de neoplasia (1,2). Nos pacientes hospitalizados, as alterações no estado nutricional são notadas com mais frequência e precocidade (3,4).

Os pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (CEE) podem apresentar graves alterações no estado nutricional, não só devido a fatores produzidos pelo próprio tumor (fator de necrose tumoral, que interfere no metabolismo normal e diminui o apetite) (5-8), mas também pela obstrução ao trânsito normal dos alimentos (fator obstrutivo) (1,9). Daí a importância da avaliação nutricional pré-operatória a fim de diagnosticar os pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações (4,10-14).

Existem dois componentes na avaliação do estado nutricional. O primeiro é a análise da composição corporal e a determinação da massa de componentes corporais, tais como a proteína corporal total e a gordura corporal total. O segundo componente é o desempenho fisiológico, definido pelas mudanças nas funções celulares e or-

gânicas (15).

A diminuição da resposta imunológica está associada à desnutrição e a um pior prognóstico de pacientes cirúrgicos (16, 17). Os primeiros ensaios clínicos relacionando desnutrição a alterações na imunidade sugeriram que havia, nos pacientes desnutridos, uma deterioração da hipersensibilidade cutânea retardada associada a uma evolução clínica desfavorável (18,19). Posteriormente, esses resultados foram criticados devido a problemas metodológicos nestes estudos, pela ausência de grupo controle apropriado e pela baixa especificidade de respostas anormais (20).

A contagem de linfócitos séricos circulantes tem sido considerada um indicador fidedigno do mecanismo de imunidade celular, relacionando a linfocitopenia encontrada em pacientes desnutridos ao maior índice de infecções observado (21, 22). MacLean et al. (23) e Wolfe et al. (24) correlacionaram as alterações imunológicas com um maior número de complicações e mortalidade no pós-operatório. Belghiti et al. (25), analisando pacientes com carcinoma de esôfago, classificaram como linfopênicos aqueles que tinham menos de 1000 linfócitos/mm³ circulantes, observando maior taxa de com-

plicações cirúrgicas e menor taxa de ressecabilidade nestes pacientes, quando comparados com aqueles que apresentavam valores normais.

Os objetivos desse estudo são: avaliar o estado imunológico dos pacientes com CEE, baseado nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada (TCHR) e na linfocitometria, estabelecendo a importância de cada um dos dois parâmetros estudados na definição de um perfil imunológico.

Pacientes e métodos

Foi realizada prospectivamente, durante 13 meses, a avaliação nutricional imunológica através dos TCHR e da linfocitometria, por ocasião da admissão hospitalar, em 135 pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram subdivididos em dois grupos conforme o motivo da internação cirúrgica: grupo de casos (45 pacientes portadores de CEE, com diagnóstico sempre confirmado por exame anátomo ou citopatológico obtido por biópsia endoscópica) e grupo de controles (90 pacientes com outras doenças cirúrgicas). Os pacientes com neoplasia de esôfago foram atendidos na sua totalidade dentro do grupo de cirurgia do esôfago, estômago e intestino delgado do HCPA (GCEEID/HCPA).

Os critérios de exclusão utilizados foram: do grupo de casos foram excluídos pacientes que haviam realizado qualquer tipo de tratamento prévio em relação ao câncer do esôfago (cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou suporte nutricional); do grupo de controles foram excluídos pacientes com doença neoplásica, infecciosa, autoimune, gastrintestinal ou com outras doenças que pudessem interferir diretamente no estado nutricional. Outros critérios para exclusão de ambos grupos foram: internação para realização de cirurgia de emergência ou urgência, permanência hospitalar pré-operatória menor do que 48 horas, realização de intervenções cirúrgicas de grande porte ou antecedente de traumatismos graves nos 6 meses que antecederam a pesquisa.

Foram testados quatro antígenos para realizar a pesquisa da hipersensibilidade cutânea retardada, todos produzidos e distribuídos pela Fundação Landel de Moura: candidina

(levedurina, diluição 1:1000/ml), estreptoquinase/estreptodornase (varidase, 100 unidades/ml), tricofitina (diluição 1:100/ml) e tuberculina (PPD, 5 unidades/ 0,1 ml). O teste foi realizado através da injeção intradérmica de 0,1 ml de solução sempre na mesma ordem: candidina, na face medial e proximal do antebraço direito; varidase, na face medial e distal do antebraço direito; tricofitina, na face medial e proximal do antebraço esquerdo; e tuberculina, na face medial e distal do antebraço esquerdo.

Os resultados foram medidos sempre 24 e 48 horas após a realização das infusões. Quando a medida do halo de reação para cada teste era maior ou igual a 5 mm de diâmetro, era considerada a resposta àquele antígeno como positiva (26). Os testes cutâneos foram realizados por um examinador e lidos por outro; eles não estavam cegos em relação aos pacientes estudados.

A interpretação dos resultados baseou-se nos conceitos de Müllen (27) e MacLean (28), assim definidos: normal (resposta positiva a um ou mais antígenos) e anérgico (ausência de resposta positiva a todos os quatro antígenos).

A contagem de linfócitos séricos foi obtida a partir do leucograma, através da multiplicação do percentual de linfócitos pelo número de leucócitos dividido por 100. Os resultados foram interpretados da seguinte forma (25): normal, valor igual ou maior do que 1000 linfócitos/mm³; e alterado, valor menor do que 1000 linfócitos/mm³.

A relação do peso atual (PA), verificado através do exame físico, com o peso habitual (PH), informado na anamnese, gerou a porcentagem de perda de peso (% PP), calculada segundo a seguinte fórmula (34):

$$\%PP = \frac{PH - PA}{PH} \times 100$$

Os pacientes com perda de 10% ou mais de peso foram considerados com depleção nutricional importante.

Para caracterização da amostra, foi utilizada análise descritiva através do cálculo da frequência, média e desvio-padrão. Na análise comparativa entre casos e controles, foi aplicado o teste t de Student para as variáveis quantitativas e o teste do qui-quadrado de associação (χ^2) para as variáveis qualitativas. O nível de

Tabela 1. Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros estudados

Parâmetro	Casos	Controles	Valor de <i>P</i>
Idade média (anos)	61,44 +/-11,6	54,17+/-14,3	0,04
Sexo (%)			0,058
Masculino	80	20	
Feminino	62,2	37,8	
Anorexia (%)			0,67
Com anorexia	28,9	25,6	
Sem anorexia	71,1	74,4	
Doença associada (%)			0,32
Sim	48,9	57,8	
Não	51,1	42,2	
Peso médio (kg)	56,6+/-10,87	68,02+/-14,14	<0,001
Altura (cm)	164,58+/-9,09	162,49+/-8,69	0,78
Média de porcentagem de perda de peso (%)	16,25+/-9,61	6,23+/-6,68	<0,001
Perda de peso (%)			
>10%	71,1	28,9	<0,001
<10%	28,9	71,1	0,08
Testes cutâneos (%)			0,08
Anérgico	13,3	4,4	
Não-anérgico	86,7	95,6	
Contagem de linfócitos séricos (%)			0,002
Com redução	26,7	7,8	
Sem redução	73,3	92,2	

significância considerado foi 5%.

Resultados

A Tabela 1 compara os grupos em relação aos parâmetros estudados. Os pacientes com CEE se apresentaram com menor peso médio, maior porcentagem de perda de peso corporal e menor contagem de linfócitos séricos. Porém, não houve alteração em relação à resposta aos TCHR.

As patologias associadas mais freqüentes no grupo de casos foram hipertensão arterial sistêmica e doença pulmonar obstrutiva crônica (13,3% cada). O grupo de controles se caracte-

rizou pela presença predominante de cardiopatias (28,9%), hipertensão arterial sistêmica (25,5%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (11,1%).

Discussão

A alta prevalência de desnutrição, normalmente observada nos pacientes com CEE, e a necessidade de realizar cirurgias de grande porte com potenciais riscos de complicações, fazem desse grupo de pacientes uma população homogênea, de interesse definido, cujo diagnóstico de distúrbio nutricional é fundamental para o planejamento do tratamento.

O déficit protéico que ocorre na desnutrição protéico-calórica provoca uma nítida redução na competência imunológica do indivíduo, tanto na sua imunidade celular como humoral. Essas reduções levam a alterações da cicatrização e dos mecanismos de defesa anti-infecciosos, aumentando o índice de complicações pós-operatórias (29). A contagem sérica de linfócitos e os TCHR, apesar de não serem testes diagnósticos de desnutrição, representam indiretamente as alterações causadas pela desnutrição no sistema imunológico (23,30).

A relação entre alteração da linfocitometria e dos TCHR com um aumento da morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos já foi exaustivamente demonstrada (10,20,22,31). Estudos que demonstram a reversão destas alterações através do suporte nutricional, com melhora dos resultados cirúrgicos, deixam clara a relação entre desnutrição e alterações imunológicas (18, 32,33).

A contagem de linfócitos séricos pode ser considerada como gravemente diminuída a partir de valores abaixo de 1200 linfócitos (34). Belghiti et al. (25), analisando pacientes com CEE, definiram como linfocitopenia grave uma contagem abaixo de 1000 linfócitos, valor que também foi utilizado no presente estudo. Conforme descrito anteriormente, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à linfocitometria, sugerindo alterações na função imunológica no grupo com CEE, representando indiretamente a deficiência nutricional observada nesses pacientes.

A medida da perda de peso foi a primeira variável utilizada para caracterizar desnutrição e um aumento do risco cirúrgico (36). A partir destes relatos, este vem sendo o parâmetro isolado mais utilizado para caracterizar desnutrição. A diferença estatisticamente significativa da média de perda de peso entre os grupos demonstrou que os pacientes com CEE apresentam-se com maior depleção nutricional que os controles.

Os TCHR são o método mais utilizado para avaliação da imunidade humoral, sendo alvo de um número crescente de publicações (18,34,35). Constituem-se numa maneira vantajosa, facilmente avaliável e de baixo custo para medir a resposta imunológica (20).

Alguns estudos sugerem que os TCHR são

parte essencial da avaliação nutricional (16,34). A principal questão em relação à sua utilização é se eles realmente ajudam a identificar pacientes com déficit nutricional e se são guias úteis para medir a resposta a um tratamento de suporte nutricional (20). Em estudo realizado em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal, Müllen et al. (31) demonstraram que a piora da imunidade, determinada pela medida da reatividade cutânea, estava relacionada com alto índice de maus resultados cirúrgicos. A desnutrição parece ser a principal causa de diminuição da resistência imunológica do hospedeiro. Alguns autores ressaltam a importância prognóstica dos TCHR, chegando a preferir esses testes à medida da massa corporal e à albuminemia (23,30).

No presente estudo foram utilizados quatro antígenos, conforme preconizado por Braga (26), representando número suficiente para abranger possíveis ausências de contato com um ou mais deles, visto que a utilização de apenas um ou dois antígenos pode ser responsável por índices maiores de falsos negativos. A necessidade de leitura da resposta em 24 e 48 horas foi um fator limitante importante na seleção dos pacientes do grupo controle, pois aqueles que foram operados em menos de 48 horas da internação foram excluídos do estudo.

Algumas críticas são feitas ao papel dos TCHR para avaliação da repercussão da desnutrição. A principal delas é que as alterações da reatividade poderiam ser causadas pela própria doença, ou por complicações infecciosas dela decorrentes, e poderiam não ser consequência direta da desnutrição (37). Fatores como cirurgia, infecção, trauma, cirrose, hepatite, uremia, hemorragia, uso de corticóides ou de outros imunossupressores podem alterar a resposta imunológica, independentemente da desnutrição, dificultando a sua correta interpretação (23). No presente estudo, procurou-se impedir, através dos critérios de seleção dos pacientes, que qualquer dos fatores de confusão acima descritos pudessem interferir nos resultados.

A prevalência de linfocitopenia foi significativamente maior no grupo de pacientes com CEE em relação aos controles, mesmo sem alteração dos TCHR, o que está de acordo com a literatura em relação às alterações imunológicas nestes pacientes. Em pacientes que apresen-

tam graus moderados de depleção protéica, as alterações na imunidade celular podem ocorrer mais precocemente que na imunidade humoral (29).

O índice de pacientes anérgicos nos testes cutâneos, tanto nos casos como nos controles, foi muito pequeno na casuística apresentada, inclusive sem diferença significativa entre eles. Isso provavelmente significa que os pacientes apresentavam-se ainda em fase inicial de seu comprometimento nutricional, antes que fosse afetada a síntese de imunoglobulinas. Uma resposta positiva necessita de linfócitos sensibilizados que, em contato com os antígenos, liberam os mediadores químicos que provocarão a reação na pele (22). Qualquer falha em uma das fases desta reação antígeno-anticorpo provoca um teste negativo (38). É provável que a maior parte dos pacientes que apresentaram boa resposta aos TCHR não apresentavam ainda grau de desnutrição suficiente para impedir a reatividade cutânea em nenhuma das fases.

A alteração da contagem de linfócitos sem alteração dos TCHR nos permite concluir que os pacientes com CEE apresentam um perfil imunológico compatível com alteração nutricional leve a moderada e que, entre as duas variáveis testadas, aquela que se mostrou mais eficaz para diferenciar os pacientes com alterações imunológicas relacionadas à desnutrição foi a linfocitometria.

Referências

1. Fekete F, Belghiti J. Nutritional factors and oesophageal resection. In: Jamieson GG, editor. *Surgery of the esophagus*. Melbourne:Churchil Livingstone; 1988. p. 119-24.
2. Faintuch J, Cohen RV, Machado MC, Pinotti HW. Avaliação nutricional subjetiva de pacientes cirúrgicos com câncer. *Rev Paul Med* 1988; 106(3):155-60.
3. Bistrián BR. Anthropometric norms used in assessment of hospitalized patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2211-4.
4. Warnold I, Lundholm K. Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 noncancer patients. *Ann Surg* 1984; 199(3):299-305.
5. DeWys WD. Anorexia as a general effect of cancer. *Cancer* 1979; 43(Suppl 5):2013-9.
6. Morrison SD. Origins of anorexia in neoplastic disease. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1104-7.
7. Brennan MF. Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981; 305(7):375-82.
8. Balbani AP, Avakian A, Waitzberg DL. Fator de necrose tumoral: biologia, imunologia e repercussões sistêmicas. *Rev Ass Med Brasil* 1993; 39(2):115-21.
9. Boursstyn E, Belghiti J, Fekete F. Anorexia in esophageal carcinoma. *Gastroenterol* 1983; 84(5):1112.
10. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977; 186(3):241-9.
11. Müllen JL. Consequences of malnutrition in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):465-87.
12. Fischer JE. Nutritional assessment before surgery. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1128-31.
13. Nishi M, Hiramatsu Y, Hioki K, Kojima Y, Sanada T, Yamanaka H, et al. Risk factors in relation to postoperative complications in patients undergoing esophagectomy or gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1988; 207(2):148-54.
14. Daly JM, Hoffman K, Lieberman M, Leon P, Redmond HP, Shou J, et al. Nutritional support in the cancer patient. *JPEN* 1990; 14 Suppl 5):244-248.
15. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271(1):54-58.
16. Pietsch JB, Meakins JL, MacLean LD. The delayed hypersensitivity response: application in clinical surgery. *Surgery* 1977; 82(3):349-55.
17. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 26:688-91.
18. Law DK, Dudrick SJ, Abdou NI. The effects of protein calorie malnutrition on immune competence of the surgical patient. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:257-66.
19. Spanier AH, Meakins JL, MacLean LD, Shizgal HM. The relationship between immune competence and nutrition. *Surg Forum* 1976; 27:332-6.
20. Twomey P, Ziegler D, Rombeau J. Utility of skin testing in nutritional assessment: a critical review. *JPEN* 1982; 6(1):50-8.
21. Kahan BD. Nutrition and host defense mechanisms. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):557-70.
22. Chandra RK. Rosette-forming T lymphocytes and cell-mediated immunity in malnutrition. *BMJ* 1974; 3:608-9.
23. MacLean LD, Meakins JL, Taguchi K, Diugnan JP,

- Dhillon KS, Gordon J. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1975; 182(3):207-17.
24. Wolfe BM, Phillips GJ, Hodges RE. Evaluation and management of nutritional status before surgery. *Med Clin North Am* 1979; 63(6):1257-69.
25. Belghiti J, Langonnet F, Bourstyn E, Fekete F. Surgical implications of malnutrition and immunodeficiency in patients with carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1983; 70:339-41.
26. Braga M, Baccari P, Scaccabarozzi S, Fiacco E, Radaelli G, Gallus G, et al. Prognostic role of preoperative nutritional and immunological assessment in the surgical patient. *JPEN* 1988; 12(2):138-
27. Müllen JL. Consequences of malnutrition in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):465-87.
28. MacLean LD. Delayed type hypersensitivity testing in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:285-93.
29. Smith LC, Müllen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support. *Surg Clin North Am* 1991; 71(3):449-57.
30. Bertollo D, Bianchi T, Ceriana P, Chiaudani G, Locatelli A, Maurelli M, et al. Studio preliminare su stato nutrizionale preoperatorio e complicate postoperatorie in cardiocirurgia. *Minerva Anestesiol* 1990; 56(9):977-8.
31. Müllen JL, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart GL, Rosato EF. Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg* 1979; 114:121-5.
32. Bistran BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:1148-55.
33. Copeland EM, MacFadyen BV, Dudrick SJ. Effect of intravenous hyperalimentation on established delayed hypersensitivity in the cancer patient. *Ann Surg* 1976; 184(1):60-4.
34. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *JPEN* 1977; 1:11-22.
35. Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM. Evaluation of nutrition indices as prognostic indicators in the cancer patient. *Cancer* 1979; 43(3):925-31.
36. Studley HO. Percentage of weight loss. *JAMA* 1936 Feb 8; 106(6):458-60.
37. Brown R, Banciewicz J, Hamid J, Tillotson G, Ward C, Irwing M. Delayed hypersensitivity skin tests does not influence the management of surgical patients. *Ann Surg* 1982; 196(6):672-6.
38. Pietsch JB, Meakins JL. Predicting infection in surgical patients. *Surg Clin North Am* 1979; 59(2):185-97.

Tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Solano Vinícius Berger¹, Daniele Fricke²,
Paulo Dornelles Picon³

OBJETIVO: Determinar a taxa de prescrição de trombolíticos, aspirina, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina na fase aguda do infarto e, no caso dos três últimos fármacos citados, na profilaxia secundária do infarto agudo do miocárdio.

MATERIAIS E MÉTODOS: As taxas de prescrição foram determinadas mediante revisão de prontuários de todos os pacientes que estiveram internados com o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997.

RESULTADOS: Foram identificados 100 pacientes, com uma idade média de 63 ± 13 anos, 58% homens e 89% brancos. As taxas de prescrição dos fármacos na fase aguda foram: 41% para trombolíticos, 97% para aspirina, 81% para beta-bloqueadores e 38% para inibidores da enzima conversora. As taxas de prescrição na profilaxia secundária foram: 71% para aspirina, 68% para beta-bloqueadores e 45% para inibidores da enzima conversora.

CONCLUSÃO: As taxas de prescrição dos fármacos acima citados ainda encontram-se abaixo dos valores ideais, apesar de serem comparáveis às taxas relatadas na literatura.

Unitermos: Doença arterial coronária; infarto agudo do miocárdio; tratamento.

Drug therapy for acute myocardial infarction at Hospital de Clínicas de Porto Alegre

OBJECTIVE: To determine the prescription rates of thrombolytics, aspirin, beta-adrenergic antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors during the acute phase of the infarction, and to determine the prescription rates of aspirin, beta-adrenergic antagonists, and angiotensin-converting-enzyme inhibitors for secondary prophylaxis.

MATERIALS AND METHODS: The prescription rates were determined by reviewing the medical records of all patients whose diagnosis of acute myocardial infarction was made at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 1996 to February 1997.

RESULTS: We identified 100 patients, with a mean age of 63 ± 13 years, 58% men and 89% white. The drug prescription rates in the acute phase were: 41% for thrombolytics, 97% for aspirin, 81% for beta-adrenergic antagonists and 38% for

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; bolsista de iniciação científica da FAPERGS.

³ Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Prof. Paulo Dornelles Picon, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 9º andar, sala 947, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316-8491/981-1330. Email: ppicon@hcpa.ufrgs.br

angiotensin-converting-enzyme inhibitors. The secondary prophylaxis prescription rates were: 71% for aspirin, 68% for beta-adrenergic antagonists and 45% for angiotensin-converting-enzyme inhibitors.

CONCLUSION: The prescription rates for the drugs listed above are still below the ideal ranges, although they are comparable to the rates reported in the medical literature.

Key-words: Coronary artery disease; acute myocardial infarction; treatment.

Revista HCPA 1998;18 (2): 188-97

Introdução

Apesar do declínio na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nas últimas décadas, este ainda continua sendo a principal causa de morte no Brasil, no Rio Grande do Sul e em países desenvolvidos (1,2). A mortalidade por IAM é de aproximadamente 30%, sendo que metade das mortes ocorrem antes do indivíduo chegar ao hospital (3). Dentre os pacientes hospitalizados por IAM, 7 a 15% morrem durante a hospitalização e outros 7 a 15% morrem no ano seguinte (4). Vários fatores têm sido implicados como responsáveis por este declínio nas taxas de IAM, destacando-se alterações no estilo de vida, cessação do tabagismo, desfibrilação precoce, tratamento da hipertensão arterial sistêmica e da angina pectoris e tratamento farmacológico do IAM.

O tratamento farmacológico do IAM é responsável por uma redução de até 30% na mortalidade (3). Este aumento da sobrevivência está associado ao uso de trombolíticos (5-10), aspirina (5-10), beta-bloqueadores (11-13) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (14-16) na fase aguda do IAM, bem como ao uso de aspirina (17), beta-bloqueadores (18,19) e IECA (20-21) após o IAM (profilaxia secundária).

As taxas de prescrição destas drogas em pacientes infartados (23-32) demonstram que, apesar das evidências, a prescrição destas no IAM ainda está aquém do esperado em vários países.

Os objetivos deste estudo foram determinar as taxas de prescrição de trombolíticos, beta-bloqueadores, aspirina e IECA durante e após o IAM em pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital geral universitário,

entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997, e identificar fatores associados à decisão de prescrever ou não estas drogas.

Materiais e métodos

A amostra constituiu-se de pacientes internados por IAM no HCPA entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997. Os casos foram identificados junto ao Serviço de Arquivos Médicos através do CID correspondente. O diagnóstico de IAM foi confirmado pelo método de lezzoni (33), segundo o qual o paciente deve apresentar pelo menos dois dos três critérios seguintes: 1) sintomas típicos (por exemplo, dor torácica, desconforto, pressão ou peso; irradiação para braço, pescoço ou mandíbula; náuseas e vômitos; sudorese; dispnéia; sensação de morte iminente); 2) alterações eletrocardiográficas (por exemplo, ondas Q novas; elevação ou depressão progressiva do segmento ST; inversão progressiva de onda T); 3) níveis anormais de enzimas cardíacas (elevação da subfração MB da enzima creatina-quinase).

Foram excluídos pacientes com doença terminal (quando nos registros médicos estava explicitado que o paciente era terminal, ou tinha expectativa de vida menor do que 6 meses, ou havia ordem de somente prestar tratamento paliativo ou de não ressuscitar), pacientes que morreram na chegada, que foram transferidos de outro hospital ou que tinham sofrido o IAM 2 semanas antes da admissão.

Foi elaborado um instrumento de coleta de dados, no qual constavam: idade, sexo, cor, critérios diagnósticos de IAM, tempo desde o início dos sintomas até a admissão, medicações utilizadas nas primeiras 24 horas, medicações prescritas na alta, estado clínico na alta,

Quadro 1. Contra-indicações aos fármacos avaliados**Trombolíticos**

Sangramento interno ativo, suspeita de dissecação de aorta, ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada, neoplasia intracraniana, condições oftálmicas hemorrágicas, gravidez, reações alérgicas prévias a trombolíticos, pressão sistólica sustentadamente > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg, qualquer pressão > 200/120 mmHg na admissão, trauma ou cirurgia nas 2 últimas semanas, início do IAM há mais de 12 h.

Aspirina

História de acidente vascular encefálico hemorrágico, sangramento ativo durante hospitalização, história de sangramento gastrointestinal, presença de sangramento retal, alergia à aspirina, creatinina sérica > 265,2 mmol/L, contagem de plaquetas < 100.000/L e hematócrito < 30 %.

Beta-bloqueadores

Bradycardia, pressão sistólica < 100 mmHg, insuficiência cardíaca grave, broncoespasmo grave, sinais de hipoperfusão periférica, anormalidades na condução atrioventricular, história de reação adversa a beta-bloqueador.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

História de hipersensibilidade prévia, tosse desencadeada por IECA, pneumonite, Insuficiência renal, estenose de artéria renal bilateral, hipotensão severa.

complicações hospitalares, procedimentos hospitalares, tempo de internação no CTI, fatores de risco cardiovasculares, condições comórbidas, fração de ejeção ventricular e contra-indicações às drogas (Quadro 1). Os dados foram obtidos mediante revisão dos prontuários dos pacientes.

Após a alta, os pacientes foram reavaliados mediante contato telefônico ou retorno ambulatorial, alcançando um tempo médio de seguimento de $7,7 \pm 3,3$ meses. No seguimento, buscou-se determinar a sobrevida e desenvolvimento de complicações clínicas (reinfarto, angina pectoris, insuficiência cardíaca descompensada, acidente vascular encefálico, arritmia, necessidade de ACTP ou CRM).

O banco de dados e a análise estatística foram realizados no programa Epi-Info versão 6.03. A taxa de prescrição destes fármacos na fase aguda do IAM foi definida como a porcentagem de pacientes sem contra-indicações e que receberam as drogas indicadas nas primeiras 24 horas de internação. A taxa

de prescrição destes fármacos na profilaxia secundária do IAM foi definida como a porcentagem de pacientes sem contra-indicações e que receberam a recomendação de utilizar as drogas indicadas no momento da alta ou na primeira consulta ambulatorial, quando os dados a respeito desta estavam disponíveis no prontuário dos mesmos. Para avaliação dos fatores relacionados ao uso ou não destas drogas, foi utilizado o teste t de student para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O estudo foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Resultados

A partir do Código 41092 da Nona Classificação Internacional de Doenças, o Serviço de Arquivo Médico do HCPA identificou 121 casos de IAM entre janeiro de 1996 e

Tabela 1. Características da amostra estudada (n=100)

Variáveis	Valores
Duração da internação (dias)	
Total	14,2 ± 9,4
No CTI	4,8 ± 5,7
Mortalidade intra-hospitalar (%)	15
Mortalidade em 7,7 ± 3,3 meses (%)	23,9
Diagnóstico (%)	
Sintomas	100
Enzimas	85
Eletrocardiograma	92
Duração dos sintomas (horas)	20,8 ± 36,8
Duração dos sintomas (%)	
< 2 horas	29
2 - 6 horas	25
> 6 horas	46
Fatores de risco (%)	
Hipertensão	67
Tabagismo	53
Diabete	28
Dislipidemia	25
Infarto prévio	17
História familiar	12
Fração de ejeção média (%)	50,3 ± 15,2
Complicações Intra-hospitalares (%)	
Dor torácica recorrente	29
Hipotensão	26
Insuficiência cardíaca congestiva	20
Fibrilação atrial	10
Choque	9
Aneurisma ventricular	3
Trombo intra-cardíaco	3
Hemorragia	3
Acidente vascular encefálico	1
Ruptura de septo ventricular	1
Procedimentos intra-hospitalares (%)	
Cateterismo cardíaco	43
Angioplastia coronária	10
Cirurgia de revascularização miocárdica	6

fevereiro de 1997. Excluindo-se pacientes em que o diagnóstico de IAM não foi confirmado ou que preenchiam os critérios de exclusão, restaram 100 pacientes, que foram considerados para a análise.

A idade média dos pacientes foi de 62,9 ± 12,8 anos, sendo 58% homens e 89% brancos. A duração média de internação foi de 14,2 ± 9,4 dias, sendo que destes 4,8 ± 5,7 dias foram no CTI. A mortalidade intra-hospitalar foi de 15%. Dentre os pacientes que tiveram alta hospitalar (n=85), 73 (86%) puderam ser reavaliados, num tempo médio de seguimento de 7,7 ± 3,3 meses; a mortalidade em 7,7 ± 3,3 meses foi de 23,9% (21/88). Em média, o tempo entre o início dos

sintomas e o atendimento no HCPA foi de 20,8 ± 36,8 horas, sendo que em 46 % dos pacientes este tempo foi superior a 6 horas. Sessenta e sete por cento dos pacientes eram hipertensos, 53% tabagistas, 28% diabéticos, 25% dislipidêmicos, 17% tinham história de IAM prévio e 12% tinham história familiar de cardiopatia isquêmica. A fração de ejeção ventricular média foi de 50,3 ± 15,2 %. Dentre as complicações intra-hospitalares observadas, 29% dos pacientes apresentaram dor torácica recorrente, 26% hipotensão, 20% insuficiência cardíaca, 10% fibrilação atrial e 9% choque (Tabela 1).

Quarenta e três por cento dos pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco, 10%

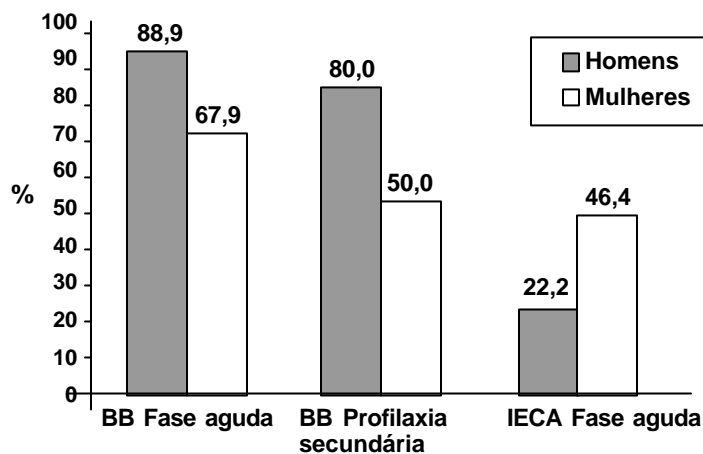


Figura 1. Comparação das taxas de prescrição de beta-bloqueadores e IECA entre homens e mulheres. BB = Beta-bloqueador; IECA = Inibidor da enzima conversora da angiotensina.

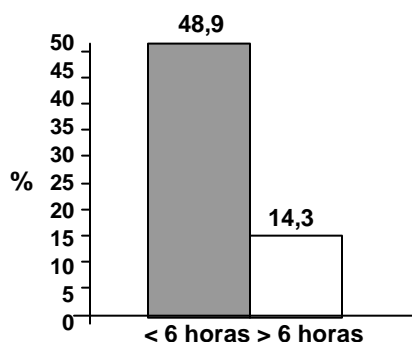


Figura 2. Comparação das taxas de prescrição de trombolíticos conforme o tempo entre o início dos sintomas e o atendimento no HCPA.

à angioplastia coronária e 6% a cirurgia de revascularização (Tabela 1). A realização de um destes três procedimentos foi mais freqüente em pacientes que apresentaram dor torácica recorrente (OR=5,48; IC 95%: 1,91-16,14; $p=0,0006$) e fração de ejeção $\leq 40\%$ (OR=3,15; IC 95%: 1,02-9,96; $P = 0,023$), enquanto que pacientes com 75 anos ou mais apresentaram uma menor probabilidade de realizar procedimentos (OR=0,25; IC 95%:0,07 - 0,82; $P = 0,009$). Não houve relação entre realização de procedimentos e outras complicações intra-hospitalares, fatores de risco, duração dos sintomas ou mortalidade intra-hospitalar e no seguimento (Tabela 2).

A mortalidade intra-hospitalar correlacionou-se positivamente com o desenvolvimento de hipotensão (OR=8,50; IC 95%: 2,22 - 34,27; $P = 0,0004$) e insuficiência cardíaca (OR=4,78; IC 95%: 1,26 - 18,28;

$P=0,015$), e apresentou uma tendência a ser maior em pacientes com fração de ejeção baixa ($P=0,06$). A mortalidade no seguimento (7,7 \pm 3,3 meses) foi maior em pacientes com fração de ejeção $\leq 40\%$ (OR=6,24; IC 95%: 1,41 - 27,58; $P=0,0047$), com insuficiência cardíaca (OR=2,61; IC 95%: 1,26 - 5,43; $P=0,011$), que desenvolveram hipotensão (OR=2,92; IC 95% 1,52 - 5,63; $P=0,001$) ou choque (OR=5,40; IC 95% 3,12-9,34; $P<0,0001$) durante a internação. As demais complicações, a duração dos sintomas e a realização de procedimentos não interferiram na mortalidade intra-hospitalar e no seguimento.

As taxas de prescrição correta (ou seja, em pacientes sem contra-indicações e que receberam as drogas) na fase aguda foram: 41% para trombolíticos, 96,6% para aspirina, 80,8% para beta-bloqueadores e 38,3% para IECA; na profilaxia secundária, as taxas de prescrição fo-

Tabela 2. Fatores associados à realização de procedimentos intra-hospitalares^a

Fatores	Odds Ratio	IC 95%	p
Idade ≥ 75 anos	0,25	0,07 - 0,82	0,009
Insuficiência Cardíaca	1,74	0,58 - 5,27	0,39
Fibrilação Atrial	1,31	0,30 - 5,77	0,94
Dor Torácica Recorrente	5,48	1,91 - 16,14	0,0006
Parada Cárdio-Respiratória	0,59	0,16 - 2,12	0,53
Hipotensão	0,74	0,26 - 2,02	0,67
Choque	1,67	0,35 - 8,13	0,70
Fração de Ejeção ≤ 40%	3,15	1,02 - 8,13	0,023
Hipertensão	0,65	0,26 - 1,65	0,43
Diabete	1,67	0,63 - 4,46	0,36
Dislipidemia	1,50	0,55 - 4,15	0,52
Tabagismo	0,66	0,27 - 1,59	0,40
Infarto Prévio	1,51	0,47 - 4,91	0,61

^aCateterismo cardíaco, angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica.

ram: 70,7% para aspirina, 68,2% para beta-bloqueadores e 45,2% para IECA (Tabela 3). Dentre os 100 pacientes analisados, 14 sofreram o IAM enquanto estavam internados no

HCPA por outros motivos; destes, 10 não apresentavam contra-indicações ao uso de trombolíticos, porém somente um (10%) recebeu a medicação. As taxas de prescrição incorreta (ou

Tabela 3. Taxas de prescrição dos fármacos em estudo em pacientes sem contra-indicações

Fármacos	Na Fase Aguda (%)	Na Profilaxia Secundária (%)
Trombolíticos	41,0 (25/61)	-
Aspirina	96,6 (85/88)	70,7 (53/75)
Beta-bloqueadores	80,8 (59/73)	68,2 (45/66)
IECA	38,3 (36/94)	45,2 (14/31) *

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina* em pacientes com fração de ejeção ventricular < 40 %.

Tabela 4. Taxas de prescrição dos fármacos em estudo em pacientes com contra-indicações

Fármacos	Na Fase Aguda (%)	Na profilaxia Secundária (%)
Trombolíticos	13,5 (5/37)	-
Aspirina	33,3 (3/9)	55,6 (5/9)
Beta-bloqueadores	12,5 (3/24)	33,3 (6/18)
IECA	33,3 (1/3)	0 (0/2)

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

seja, pacientes com contra-indicação e que receberam as drogas) na fase aguda foram: 13,5% para trombolíticos, 33,3% para aspirina, 12,5% para beta-bloqueadores e 33,3% para IECA; na profilaxia secundária, as taxas de prescrição incorreta foram: 55,6% para aspirina, 33,3% para beta-bloqueadores e 0% para IECA (Tabela 4).

Realizamos também a análise de fatores demográficos (idade, sexo e cor) e do tempo entre o início dos sintomas e atendimento no HCPA, com o objetivo de determinar se estes fatores interferiram na prescrição destas drogas. Observamos que os homens apresentaram uma maior probabilidade de receber beta-bloqueadores em comparação com as mulheres, tanto na fase aguda (OR = 1,31; IC 1,01-1,72; $P= 0,03$) quanto na profilaxia secundária (OR = 1,60; IC 95%: 1,06 - 2,42; $P = 0,011$), e tiveram menor probabilidade de receber IECA na fase aguda (OR = 0,57; IC 95%: 0,34 - 0,95; $P = 0,029$) (Figura 1). Além disso, os pacientes que foram atendidos no HCPA menos de 6 horas após o início dos sintomas tiveram uma maior probabilidade de receber trombolíticos (OR = 3,43; IC 95%: 1,02 -12,77; $P = 0,021$) (Figura 2). Os fatores idade e cor não tiveram influência na decisão de prescrever ou não estas drogas.

Discussão

Este estudo, o primeiro estudo observacional realizado no HCPA enfocando taxas de prescrição medicamentosa envolvendo todos os casos de IAM que ocorreram no período de 1 ano, mostra que uma boa parcela dos pacientes internados por IAM no HCPA, elegíveis para o tratamento com trombolíticos, aspirina, beta-bloqueadores e IECA, estão sendo subtratados. Mesmo assim, os resultados aqui apresentados são muito semelhantes aos relatados na literatura nacional (34,35) e internacional (23-32) para estudos semelhantes (retrospectivos, feitos com base em revisão de prontuários médicos). Algumas taxas de prescrição encontram-se inclusive acima das encontradas na literatura, como é o caso da prescrição de beta-bloqueadores e aspirina na fase aguda do IAM (81% e 97%, respectivamente). As mortalidades intra-hospitalar (15% - 15/100) e no seguimento (23,9% - 21/88) encontram-se também dentro dos valores referidos em países desenvolvidos, onde as taxas variam de 7 a 15% de mortalidade

intra-hospitalar e mais 7 a 15% no ano seguinte (4). Em nosso estudo, a presença de insuficiência cardíaca e/ou hipotensão determinou um pior prognóstico durante a internação, enquanto a presença de fração de ejeção baixa e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, hipotensão e choque aumentaram a probabilidade de morte em 7,7 meses, podendo estes serem utilizados como fatores preditores de mortalidade em pacientes.

Um dado chamativo é o tempo médio entre o início dos sintomas e o atendimento no HCPA, que foi de 20,8 horas, além de 46% dos pacientes chegarem ao hospital com mais de 6 horas de evolução dos sintomas. Acreditamos que esta alta média obtida decorra principalmente de fatores sócio-culturais, já que sabemos que o grau de instrução e conhecimento sobre doenças é baixo em nosso meio, além do sistema de transporte e assistência pré-hospitalar a emergências médicas serem precários.

Os pacientes do sexo masculino apresentaram uma chance aumentada de receberem beta-bloqueadores, tanto na fase aguda quanto na profilaxia secundária, o que é consistente com dados da literatura que mostram que as mulheres tendem a ser subtratadas (25,34). Não há explicações definidas para este achado; uma hipótese seria o fato dos grandes ensaios clínicos que demonstram o benefício do uso destas drogas terem sido feitos com populações predominantemente masculinas (36). Em contrapartida, os homens também apresentaram uma menor chance de receberem IECA na fase aguda do IAM; a explicação para este achado foge ao nosso alcance, já que existem poucos estudos sobre taxas de prescrição de IECA na fase aguda.

O fator idade não interferiu na decisão de prescrever ou não os fármacos. Neste ponto, os dados da literatura são conflitantes, já que alguns estudos mostraram taxas de prescrição menores em pacientes de idade mais avançada (25,34), enquanto outros não observaram relação entre idade e prescrição (35). Entretanto, em nosso estudo, os pacientes acima de 75 anos foram menos submetidos a cateterismo cardíaco, angioplastia coronária e cirurgia de revascularização, o que é um dado importante, pois nestes pacientes deve-se investir tanto quanto em pacientes mais jovens, visto que eles também se beneficiam deste tipo de intervenção.

A cor dos pacientes igualmente não interferiu na decisão de prescrever.

Cabe ressaltar a limitação deste tipo de estudo, baseado na revisão de registros médicos de pacientes. Estudos deste tipo podem subestimar a real taxa de prescrição destas drogas por dois motivos: 1) o paciente pode apresentar alguma contra-indicação que não foi transcrita para o prontuário e, portanto, pacientes inelegíveis são analisados como elegíveis; 2) as notas de alta, de onde foi retirada boa parte dos dados a respeito da prescrição dos fármacos na profilaxia secundária, são preenchidas muito precariamente, principalmente na seção "recomendações na alta". O tamanho da amostra, que é pequeno, reflete a situação do HCPA como hospital geral que atende à demanda de várias especialidades clínicas e cirúrgicas.

Devem ser feitos esforços para que as taxas de prescrição destes fármacos sejam ainda maiores, o que provavelmente levaria a uma diminuição na morbidade e mortalidade nestes pacientes. O estímulo à prescrição pode ser feito na forma de programas como o realizado em Sheffield, Inglaterra (27), onde um simples adesivo colocado junto aos registros médicos dos pacientes pós-IAM lembra os médicos sobre o uso de drogas na profilaxia secundária aumentou as taxas de prescrição destas em até 75%.

Agradecimentos. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio financeiro sob a forma de Bolsa de Iniciação Científica.

Referências

1. Grassi PR. Estatísticas em Saúde – Mortalidade. Núcleo de Informação em Saúde RS, SSMA. Porto Alegre, vol. 22, 1997.
2. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984;101:825-36.
3. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Burning JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction - evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996;335:1660-7.
4. Moss AJ, Benhorin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322:743-53.
5. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
7. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
8. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
9. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
10. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:847-60.
11. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66.
12. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226.
13. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS . Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-37.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

15. Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
16. Swedberg K, Held P, Kjeksush J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
18. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
19. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 237:669-77.
21. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
22. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
23. Ayanian JZ, Hauptman PJ, Guadagnoli E, Antman EM, Pashos CL, McNeil BJ. Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:1136-42.
24. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:292-8.
25. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1996;156:799-805.
26. Pashos CL, Normand SLT, Garfinkle JB, Newhous JP, Epstein AM, McNeil BJ. Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1998 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1023.
27. Smith J, Channer KS. Increasing prescription of drugs for secondary prevention after myocardial infarction. *BMJ* 1995;311:917-8.
28. Meehan TP, Hennen J, Radford MJ, Petrillo MK, Elstein P, Ballard DJ. Process and outcome of care for acute myocardial infarction among Medicare Beneficiaries in Connecticut: a quality improvement demonstration project. *Ann Intern Med* 1995; 122:928-36.
29. Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the north of England. *BMJ* 1991;302:91-2.
30. Lamas GA, Pfeffer MA, Hamm P, Wertheimer J, Rouleau JL, Braunwald E. Do the results of randomized clinical trials of cardiovascular drugs influence medical practice? *N Engl J Med* 1992;327:241-7.
31. Ellerbeck EF, Jencks SF, Radford MJ, Kresowik TF, Craig AS, Gold JA. Quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction. A four-state pilo study from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1995;273:1509-14.
32. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347:1203-7.
33. Iezzoni LI, Burnside S, Sickles L, Moskowitz MA, Sawitz E, Levine PA. Coding of acute myocardial infarction. Clinical and policy implications. *Ann Intern Med* 1988;109:745-51.
34. Passos LC, Souza CAM, Cercato C, Oliveira A, Esteves JP, Feitosa G. Frequência de Utilização e Razões de Exclusão da Terapia Trombolítica no Infarto Agudo do Miocárdio em Salvador - Bahia. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66(5):257-61.
35. Veludo ET, Marques VC, Simões MV. Perfil Clínico, Cinecoronariográfico e Evolutivo Precoce de Pacientes Jovens com Infarto Agudo do Miocárdio na Era Trombolítica. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(6):401-5.
36. Gurwitz JM, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:1460-7.

Desenvolvimento e implantação do sistema informatizado para a escala mensal do pessoal de enfermagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Valéria de Sá Sottomaior¹, Luiz Adriano A. Ferreira¹, Lia Brandt Funcke²

OBJETIVO: Este artigo tem por objetivo descrever nossa experiência no desenvolvimento e implantação de um sistema informatizado para servir de instrumento de apoio à enfermeira na elaboração das escalas mensais de trabalho de seu pessoal.

MATERIAIS E MÉTODOS: A implantação do sistema de apoio à escala de enfermagem foi dividida em três etapas. A primeira etapa iniciou-se em setembro de 1992, constituída basicamente pela definição do novo lay-out da planilha de escala que substituiu o formulário pré-impresso. Em dezembro de 1992 iniciou-se a segunda etapa, que objetivava a inclusão e alteração das folgas e plantões no sistema. A terceira etapa, ainda não iniciada, terá como objetivo colocar inteligência no sistema, que deverá então confeccionar toda a escala.

RESULTADOS E CONCLUSÕES: No desenvolvimento e implantação do projeto confirmamos alguns aspectos de suma importância para melhorar o uso efetivo da informática, dentre os quais destacamos os critérios de seleção de projetos; qual será a utilidade de uma solução informatizada e a facilidade com que o usuário poderá fazer modificações locais necessárias; a manutenção do sistema e, fundamental, a participação do usuário durante todo o processo, propiciando um consenso sobre os critérios para seleção de soluções computacionais e desenvolvimento de um sistema básico que pode ser personalizado de acordo com as diferentes necessidades. A partir dos resultados positivos observados, é nossa intenção continuar desenvolvendo o sistema, aperfeiçoando este instrumento de apoio para tomada de decisão na tarefa complexa de distribuir os elementos da equipe de enfermagem.

Unitermos: Escala de pessoal, enfermagem, sistemas de informação.

Development and implementation of an information system for the monthly personnel nursing schedule at Hospital de Clínicas de Porto Alegre

OBJECTIVE: The purpose of this paper is to report our experience in the development and implementation of a support system for the assembly of the monthly schedule for the nursing staff.

MATERIALS AND METHODS: The implementation of the nursing schedule support system was divided into three stages. The first stage began in September, 1992, and aimed at defining the lay-out of the timetable which replaced a pre-printed form. In December, 1992, the second stage began with the objective of enabling the inclusion

¹ Grupo de Sistemas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Valéria de Sá Sottomaior, Rua Dr. Vale 605 apto 404, CEP: 90560-010, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: valeriasotto@conex.com.br

² Departamento de Assistência e Orientação Profissional, Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

and alteration of days off in the system. The third stage has not yet begun. Its objective will be to make the system intelligent, so that the entire schedule will be automatically assembled by the system.

RESULTS AND CONCLUSIONS: In the development and implementation of the project we confirmed some aspects that are very important to improve the effective use of computers, such as establishing criteria for project selection; establishing the benefits of developing an automated solution and the degree of ease with which users will be able to customize the system; the importance of system maintenance and, most of all, of the involvement of users throughout the process, striving to reach a consensus concerning the criteria for selecting solutions and the development of one basic system that can be adapted to different needs. Encouraged by the positive results we have observed, it is our intention to continue developing the system, to improve this support instrument for making decisions in the complex task of allocating the members of the nursing staff.

Key-words: Personnel staffing and scheduling, nursing staff, information systems.

Revista HCPA 1998;18 (2): 197-203

Introdução

A informação, desde os primórdios dos tempos, sempre foi imprescindível para o ser humano. É através de uma boa informação que definimos e estabelecemos o nosso método de conduzir e proceder diante das mais diferentes situações, tomando as decisões mais adequadas.

A informática tem apresentado, nos últimos 10 anos, avanços importantes no cenário internacional, não somente no que diz respeito ao desenvolvimento de computadores, mas, principalmente, às abordagens globalizadas das grandes redes. Assim, permite ou torna realidade o sonho científico do trabalho pluralizado e maximizado pela presença constante nestas redes de exponenciais de todos os setores da sociedade, avanços sem paradigmas em outras épocas.

No aspecto puro da ciência do tratamento racional das informações, os avanços também têm sido consideráveis. A tomada de decisão, em todos os degraus da vida produtiva internacional é alcançada por informações que foram racionalmente adquiridas, indexadas e analisadas em todos os seus aspectos. O impacto da tecnologia da informática determina que os profissionais de saúde consolidem novos papéis a serem desempenhados.

A enfermagem inserida neste contexto da acelerada informatização da sociedade também

tem passado por transformações em sua prática, redefinindo o seu papel neste processo (1).

Nas atividades da enfermeira, a utilização da informática é indiscutível. Diversos sistemas de utilidade na prática diária estão sendo desenvolvidos, auxiliando os profissionais tanto na assistência como na administração da assistência, no ensino e na pesquisa (2).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é servido por uma rede de teleprocessamento de aproximadamente 420 terminais e 250 impressoras (no mínimo dois terminais e uma impressora por unidade). Esta rede está ligada a dois controladores de comunicações (*front-end*) que, por sua vez, estão interligados aos *mainframes* do hospital, ABC BULL-T2 QP, que fazem o papel de servidores de aplicações, também sendo os servidores de banco de dados (ORACLE-6). Tal rede faz parte de um conjunto para o qual, em função do atual estado tecnológico, urge a necessidade de atualização para adequar e manter a eficácia necessária aos novos padrões impostos pela popularização do uso da informática. Assim, no momento, o HCPA está reestruturando sua plataforma de informática.

Desde 1985, o HCPA tem como política de informatização a participação dos usuários em todas as etapas do desenvolvimento dos sistemas. Desde 1989 a enfermagem participa da equipe multidisciplinar do Grupo de Sistemas (GSIS), participando em todas as fases, desde

a elaboração de projetos de desenvolvimento até a implantação dos sistemas (3). Um dos projetos foi a informatização da escala de pessoal da enfermagem, o qual começou a ser desenvolvido em 1992, com os recursos de informática existentes naquele período.

A elaboração da escala mensal de folgas e plantões requer muitas horas/enfermagem de trabalho mensalmente. Além do tempo, segundo Massarollo (4), requer conhecimento dos critérios da unidade/serviço e das leis trabalhistas, entre outros fatores.

Para definir a escala mensal do pessoal de enfermagem, optou-se por seguir Massarollo (4), que diz:

“A escala de folgas refere-se à distribuição dos elementos da equipe de enfermagem de uma unidade, durante todos os dias do mês, segundo os turnos de trabalho. É onde são registradas as folgas e licenças dos elementos da equipe” (p. 4).

A experiência no HCPA mostra que a distribuição dos elementos da equipe nos turnos de trabalho deve contar com a participação de todos da equipe no seu planejamento, de modo a tentar resolver as necessidades particulares de cada um, seguindo os critérios previamente estabelecidos pela unidade/serviço, interesse da instituição sem ferir as leis trabalhistas, objetivando sempre promover o melhor atendimento à clientela.

Com base na problemática da elaboração mensal da escala de pessoal, foi realizada uma primeira análise ampla da situação. Tal análise serviu de subsídio para o projeto de desenvolvimento do sistema informatizado, utilizado como instrumento de apoio à enfermeira nesta tarefa, denominado sistema de apoio à escala de enfermagem (AEE) (5).

Este artigo tem por objetivo descrever nossa experiência no desenvolvimento e na implantação do referido sistema, bem como as implementações que têm sido incluídas mediante as solicitações dos usuários.

Materiais e métodos

Situação problema e objetivos do sistema

O levantamento inicial da situação mostrou que, além das horas/enfermagem envolvi-

das para atribuir as folgas e plantões aos elementos da equipe de enfermagem, deve-se considerar que a escala sofre alterações no decorrer do mês, envolvendo às vezes uma redistribuição das folgas de equipe, bem como a comunicação das alterações do Serviço de Enfermagem para o Serviço de Recursos Humanos.

A situação levantada mostrou que, entre outros problemas, mensalmente as secretárias do Grupo de Enfermagem realizavam a datilografia, em cinco vias, de todos os nomes, número dos cartões-ponto e horário de trabalho dos mais de 1600 funcionários da enfermagem, representando grande volume de trabalho repetitivo e sujeito a erros.

Constatou-se, no processo manual, uma dificuldade no controle do registro das alterações no decorrer do mês, causando transtornos na confecção da folha de pagamento e, ainda, uma dificuldade no controle do saldo de folgas.

Outra dificuldade encontrada foi a obtenção de informações gerenciais e de auditoria. Estes dados, quando necessários, eram obtidos manualmente, junto ao Grupo de Recursos Humanos (GRH), despendendo-se muitas horas de trabalho. Toda esta problemática produzia, sem dúvida, um aumento da despesa para a Instituição.

Com o objetivo de solucionar os problemas levantados e seguindo a política de informatização do HCPA, propôs-se desenvolver um sistema informatizado para auxiliar na elaboração, controle e emissão da escala mensal do pessoal da enfermagem (3) a fim de:

- racionalizar o tempo despendido na elaboração da escala mensal de folgas;
- controlar e apropriar as folgas mensais conforme necessidade do pessoal de enfermagem, critérios da unidade/serviço, normas da Instituição e legislação trabalhista;
- padronizar os critérios e a nomenclatura utilizados para elaborar e/ou alterar a escala mensal de pessoal;
- facilitar a obtenção de dados estatísticos que proporcionem segurança na tomada de decisão;
- agilizar a conferência do cartão-ponto (CP) para fins de folha de pagamento;
- e reduzir despesas.

Desenvolvimento e implantação do sistema

O desenvolvimento e a implantação do AEE no HCPA procurou atender às necessidades dos elementos da equipe. Para tanto optamos pelo método de parceria; para isso solicitamos a participação das enfermeiras durante todo o processo de definição e aprovação de cada etapa realizada. Desta forma, o desenvolvimento e a implantação do AEE vem ocorrendo de forma gradativa.

A construção do referido sistema pode ser dividida em três grandes etapas. A primeira etapa, definição da planilha de folgas e plantões, está concluída; a segunda, inclusão e/ou alteração dos dados da escala, está em fase de avaliação e implementação; e a terceira etapa constitui um projeto que pretende agregar inteligência ao sistema.

Primeira etapa: definição da planilha de folgas e plantões

O processo de implantação da primeira etapa do sistema AEE iniciou em setembro de 1992, constituído basicamente pela definição do novo *lay-out* da planilha, substituindo o formulário pré-impresso pela emissão da planilha da escala gerada pelo sistema. A nova planilha continha os nomes, número do cartão-ponto e horário dos funcionários lotados no centro de custo de cada unidade do Grupo de Enfermagem.

Antes desta implantação solicitamos a colaboração das enfermeiras no sentido de que encaminhassem, por escrito, sugestões quanto ao *lay-out* da planilha, bem como procedessem a conferência quanto ao quadro funcional de sua unidade. Assim foram realizadas as correções necessárias, para as quais o sistema buscou dados no cadastro geral de funcionários mantido pelo GRH.

A primeira fase do sistema AEE foi concluída em dezembro de 1992, com a planilha mensal de folgas da enfermagem sendo emitida pela impressora central do GSIS e aprovada pelas enfermeiras, com a seguinte definição:

- o nome do funcionário fica registrado no campo denominado "nome usual". Este nome pode ser decidido na unidade, pela enfermagem, e pode ter até 15 caracteres;
- o campo CP busca o número do cartão ponto

- no cadastro geral de funcionários do GRH;
- o campo "horário" registra o horário do início da jornada de trabalho;
- o campo "folgas em haver" registra o saldo de folgas em haver ou de folgas devidas pelos profissionais de enfermagem.

Após os itens anteriormente descritos, deixou-se duas linhas em branco para que pudessem ser acrescentados os nomes dos funcionários admitidos no decorrer do mês. O número de vias da planilha emitida foi reduzido para três, sendo a primeira via para a unidade/serviço, a segunda via para a secretaria do Grupo de Enfermagem, e a terceira via para o GRH.

O nome de funcionários demitidos continua impresso na planilha enquanto não houver substituição. Nesses casos, aparece impressa a palavra "demissão", para facilitar o controle das vagas. Os dias referentes aos sábados, domingos e feriados do mês foram reforçados em negrito, facilitando a visualização do conjunto de folgas e plantões.

Esta primeira etapa beneficiou basicamente a secretaria do Grupo de Enfermagem, uma vez que substituiu o grande volume de trabalho de datilografia realizado mensalmente e, também, contribuiu para a identificação correta dos dados de cada funcionário, impressão perfeita de cópias da planilha e ainda permite a possibilidade de emissões adicionais, sempre que necessárias.

Segunda etapa: inclusão e/ou alteração dos dados da escala

Em dezembro de 1992 iniciou-se a segunda etapa do sistema, que objetivava a inclusão e alteração das folgas e plantões no sistema levando à geração automática das folgas em haver (FH) e ao fornecimento de dados estatísticos e gerenciais. Foi, até o momento, a etapa mais trabalhosa, e necessitou de um estudo para a padronização da nomenclatura em toda a organização.

Nesta etapa, pelas grandes diferenças encontradas na elaboração da escala de folgas em cada unidade, foi necessário um estudo amplo para a adequação e uniformização dos critérios.

Inicialmente, foram incluídos os plantões do turno da noite, que passaram a ter sua geração automatizada pelo sistema.

Nesse momento, sentiu-se a necessidade de realizar uma apresentação do sistema até então desenvolvido. Essa demonstração ocorreu inicialmente para as enfermeiras-chefe de unidade, com os seguintes objetivos: apresentar o sistema já desenvolvido; permitir às enfermeiras o acesso ao sistema da parte desenvolvida; levantar sugestões para o aperfeiçoamento do mesmo.

Esta atividade foi desenvolvida como treinamento em serviço em dois encontros; o primeiro encontro teve caráter teórico, com apresentação do sistema e levantamento das sugestões para o desenvolvimento de um sistema adequado às suas necessidades; o segundo encontro teve caráter prático, em pequenos grupos, com demonstração, treinamento e liberação de senhas para acesso às telas de consultas e pesquisa já disponíveis *on-line*.

Concluído o treinamento, passou-se a estudar como seriam incluídos os plantões e as folgas dos funcionários do diurno.

O estudo para inclusão no sistema das folgas e plantões do diurno, bem como dos diversos tipos de licenças e afastamentos, iniciou em dezembro de 1992.

Esta fase contemplou a padronização/definição dos códigos utilizados pelo sistema e os aspectos legais a serem considerados, estes baseados na CLT e na assessoria jurídica da Instituição.

O acesso integral ao AEE, inclusive às telas para informar as alterações do mês corrente e preparação do mês seguinte (“preparação próximo mês” e “alteração no mês atual”) foi autorizado inicialmente para as enfermeiras-chefe de unidade e para os profissionais autorizados pelas mesmas.

A implantação desta fase ocorreu em novembro de 1993. Durante os meses de novembro e dezembro de 1993, realizou-se o treinamento dos profissionais e procedeu-se à liberação das telas, à inclusão do saldo de “folgas em haver” de cada funcionário e à preparação da escala mensal para janeiro de 1994. Nesse período, inúmeros comunicados foram enviados às unidades, com o objetivo de reiterar as alterações ocorridas e integrar as enfermeiras no processo.

Assim, a partir de janeiro de 1994, todas as alterações da escala passaram a ser infor-

madas no terminal do computador existente na unidade, substituindo documentação manual realizada através da guia de comunicação de alteração folga-plantão (CAPS).

Os enfermeiros foram orientados/treinados para informarem as alterações ocorridas na escala durante o mês em curso com a maior frequência possível (conforme rotina de cada chefe de unidade) até no máximo o terceiro dia útil do mês subsequente.

No terceiro dia útil de cada mês é solicitado o encerramento do mês anterior pela secretária do Grupo de Enfermagem, gerando dois relatórios. Um relatório denomina-se “escala definitiva do mês” e contempla todas as escalas das unidades/centros de custos, apresentando no final somatório do número de funcionários do Grupo, dividido por categoria funcional. O outro relatório denomina-se “relatório de ocorrências na escala” e contempla situações que devem ser de conhecimento das chefes de serviço, conforme definido por estas em consulta prévia. Ambos relatórios são entregues para as chefes de serviço. O GRH utiliza o relatório “escala definitiva do mês” para conferência do CP dos funcionários com vistas ao encerramento da folha de pagamento.

A partir deste período (também desde janeiro de 1994), as escalas podem ter sua impressão solicitada pelas enfermeiras autorizadas a usar o sistema, via impressora de cada unidade, sempre que a enfermeira julgar necessário. A escala pode ser impressa por turnos ou integralmente (todos os turnos juntos), permitindo maior controle das alterações ocorridas durante o mês.

As alterações referentes a inclusão de novos funcionários, exclusão dos funcionários demitidos, alterações de turno, nome usual e regime de folgas são realizadas pela secretária do Grupo de Enfermagem, mediante solicitação da enfermeira-chefe de unidade.

Desde 1994 o sistema AEE conta também com outras telas que permitem consultar as tabelas que dão apoio ao sistema. Assim, as enfermeiras têm acesso a informações sobre o quadro funcional com dados cadastrais de cada funcionário, incluindo previsão de férias, número de folgas em haver. Podem também obter a relação de funcionários lotados em cada unidade por centro de custo. Outro acesso permite a consul-

ta aos feriados programados para cada ano. O sistema já permite a solicitação de diversos relatórios com dados gerenciais e estatísticos como suporte para tomadas de decisões.

Houve um longo período de adaptação (1994 a 1996), onde os enfermeiros aprenderam a utilizar o sistema com os recursos oferecidos. Naquele período começaram a surgir solicitações de complementações ao sistema. Assim, o Sistema AEE vem sendo continuamente aprimorado para atender as solicitações dos usuários.

A partir de julho de 1996, a informação da licença gestação (LG) foi automatizada conforme entrada dos dados no serviço de medicina ocupacional (SMO). Assim, a partir do momento em que a funcionária comunica ao SMO qual será o primeiro dia de afastamento, o sistema assume automaticamente os 120 dias restantes. Em caso da LG ser prorrogada, o período estendido também é informado pelo SMO. A partir de dezembro de 1996 o SMO passou a informar todos os afastamentos referentes a licença saúde, diminuindo significativamente a digitação realizada pelas enfermeiras. Em decorrência desta automatização, foi criada uma tela de consulta aos afastamentos, que permite aos enfermeiros fazer consultas sobre os afastamentos informados pelo SMO, por funcionário ou por unidade/centro de custo.

Em setembro de 1996, foram incluídos os símbolos para falta não justificada (FN) e suspensão funcional (SF), permitindo a geração de relatórios estatísticos e gerenciais mais abrangentes.

Como método utilizado para levantamento das necessidades dos usuários e divulgação das alterações implementadas no sistema, temos utilizado as comunicações internas (CI), correio eletrônico e, preferencialmente, a comunicação direta através de visitas a todas as unidades, a fim de conversar com os usuários no seu ambiente de trabalho e levantar dados para programar treinamentos conforme o horário disponível das enfermeiras.

Mensalmente, participamos do treinamento introdutório organizado pelo programa de educação continuada do Grupo de Enfermagem, onde, entre outras informações referentes ao GSIS e aos sistemas informatizados utilizados pelos enfermeiros, estes realizam o primeiro trei-

namento no sistema AEE. Anualmente realizamos um curso de atualização no sistema AEE, também sob coordenação do programa de educação continuada, em duas turmas que abrangem os dois turnos de trabalho, manhã e tarde. Nossa agenda fica disponível na secretaria para agendamentos individuais sempre que o usuário sentir necessidade.

No período de 27 de fevereiro a 13 de abril de 1997 realizamos uma avaliação formal do sistema AEE, sendo utilizado como instrumento de coleta de dados um questionário estruturado, entregue a todos os usuários do sistema. Os resultados desta avaliação serão publicados, na íntegra, posteriormente. Com base neste trabalho, podemos afirmar que esta etapa beneficiou as enfermeiras em vários aspectos que envolvem a elaboração da escala mensal de folgas. Isso nos permite afirmar que estamos atingindo os objetivos propostos para o desenvolvimento do sistema.

Terceira etapa: projeto

A terceira etapa ainda é um projeto; pretende-se colocar inteligência no sistema que, com isso, a partir de algumas regras e/ou critérios, confeccionará toda a escala, servindo efetivamente de apoio na elaboração e distribuição de folgas e plantões de toda a equipe de enfermagem. É nossa intenção estender a base de dados dos recursos humanos na enfermagem incluindo dados como avaliação de desempenho, desenvolvimento profissional/curriculum vitae, cursos realizados, áreas de interesse, outras experiências profissionais, disponibilidade de horário, interesse em realizar horas-extras.

Discussão e conclusões

No decorrer do desenvolvimento e implantação do projeto de informatização da escala do pessoal de enfermagem, confirmamos que um dos aspectos de suma importância para melhorar o uso efetivo da informática são os critérios de seleção de projetos, que implicam em verificar a necessidade de auxílio computacional expressa em volume de informação, a utilidade de uma solução informatizada, a facilidade com que o usuário poderá fazer modificações locais necessárias e o suporte na manutenção do sistema.

Outro ponto considerado pelos autores foi, conforme política de informatização do HCPA, o desenvolvimento do sistema com participação da enfermeira (usuário) durante todo o processo, propiciando um consenso sobre os critérios para seleção de soluções computacionais e desenvolvendo um sistema básico que pode ser personalizado de acordo com as diferentes necessidades.

Percebeu-se que estes fatos, considerados para um processo de avaliação do sistema durante seu desenvolvimento, influenciaram significativamente na aceitação pelas enfermeiras da mudança do método de trabalho.

Os resultados positivos até agora observados e avaliados, decorrentes da utilização do sistema AEE, são inúmeros. Podemos salienta a redução significativa do tempo gasto para a confecção da escala, tanto para a secretaria do Grupo de Enfermagem como para as enfermeiras. Uma consequência gratificante foi sua expansão para uso em outros setores da Instituição, que adotaram a escala mensal.

Também no GRH repercutiu favoravelmente a utilização do sistema, pois este vem desburocratizando, agilizando e aumentando a confiabilidade das informações naquele setor.

Frente à situação favorável criada, é nossa intenção continuar desenvolvendo o sistema visando a adoção de um produto com mais inteligência, que permita a resolução dos problemas não contemplados, servindo, cada vez mais, como instrumento de apoio para a tomada de decisão na tarefa complexa de distribuir os ele-

mentos da equipe de enfermagem.

Estamos evoluindo na era do conhecimento computacional, onde as vastas e preciosas informações que estão contidas nos bancos de dados são um produto muito importante neste processo. Cabe a nós oferecermos aos nossos profissionais as ferramentas de apoio que lhes auxiliarão no desenvolvimento de suas atividades, dando-lhes subsídios que ampliem seu conhecimento e seu grau de visualização do todo.

Agradecimentos. A todas as enfermeiras do HCPA que de alguma forma contribuíram para o sucesso do desenvolvimento, implantação e implementação do AEE.

Referências

1. Santos BRL. Estudo retrospectivo do uso do computador no ensino de enfermagem. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 1987;8(2):227-35.
2. Marin HF. *Informática em enfermagem*. São Paulo: EPU; 1995.
3. Oliveira GDM. Metodologia informática en un hospital universitario. In: Conferencia internacional sobre informática en la salud. Havana, 1998.
4. Massarollo MCKB. Escalas de distribuição de pessoal de enfermagem. In: Kurcgant (Coord.). *Administração em enfermagem*. São Paulo: EPU; 1991. p.107-35.
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Grupo de Enfermagem. Proposta para emitir a escala mensal de folgas de enfermagem. Porto Alegre: HCPA, sem data.

Sinusite e asma

Carlo Sasso Faccin¹, Gabriel Kuhl²

A associação entre sinusite e asma tem sido estudada por muitos anos. Sabe-se que a sinusite e a asma coexistem em muitos pacientes. Além disso, a afecção dos seios da face parece ser um fator agravante para a asma e diversos autores relataram um melhor controle das crises de asma quando uma sinusite concomitante foi efetivamente tratada. Entretanto, até o momento, a relação causa-efeito permanece incerta. Muitas teorias têm sido propostas para explicar esta associação, principalmente o reflexo naso-sinuoso-brônquico, a aspiração faríngea e a ativação de mediadores inflamatórios. O objetivo deste artigo é revisar as principais teorias que correlacionam as doenças dos seios paranasais à asma, analisando a existência de um vínculo entre estas duas entidades.

Unitermos: Asma, hiperresponsividade brônquica, infecção respiratória, sinusite.

Sinusitis and asthma. *The association between sinusitis and asthma has been studied for many years. It is well known that sinusitis and asthma coexist in many patients. Moreover, sinus disease seems to be an aggravating factor for asthma, and several authors relate control of asthma with the effective treatment of concomitant sinusitis. However, thus far, the cause-and-effect relationship remains unclear. Many theories have been proposed to explain this association, mainly the nasal-sinus-bronchial reflex, the pharyngeal aspiration, and the activation of inflammatory mediators. The objective of this article is to review the most important theories that correlate sinus disease and asthma, and to analyze the existence of a link between these entities.*

Key-words: Asthma, bronchial hyperresponsiveness, respiratory infection, sinusitis.

Revista HCPA 1998;18 (2):204-9

Introdução

Segundo a *American Thoracic Society*, a asma pode ser caracterizada por episódios de broncoconstrição associados a uma hiperresponsividade brônquica a diversos estímulos (1). Embora apresente altas taxas de prevalência, sua etiopatogenia permanece pouco compreendida. Provavelmente múltiplos mecanismos estão simultaneamente envolvidos, sendo reconhecido que citocinas derivadas de

mastócitos, eosinófilos, células T, macrófagos e outras células pulmonares desempenham um papel fundamental na iniciação e perpetuação da crise asmática. Diversos fatores, como alérgenos ambientais, agentes ocupacionais, exercício físico, insuficiência cardíaca congestiva e algumas drogas (AINEs, beta-bloqueadores, histamínicos), são identificados como desencadeadores da asma (1). As infecções respiratórias, principalmente virais, parecem ter um papel relevante na etiopatogenia das crises

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Carlo Sasso Faccin, Rua Gonçalo de Carvalho 434/1101, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-311-2434. Email: sasso@voyager.com.br

² Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

de asma, uma vez que associam-se freqüentemente a hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos (2).

Ao longo de vários anos, diversos estudos vêm estabelecendo a existência de uma associação entre sinusite e asma brônquica. No entanto, ainda não está determinado se o processo infeccioso dos seios paranasais atua como fator desencadeante das crises de asma ou se estas duas afecções constituem-se em manifestações de uma mesma doença de base, em diferentes porções do sistema respiratório. O objetivo deste trabalho é revisar as evidências da associação entre sinusite e asma, assim como as principais teorias que relacionam as doenças dos seios paranasais à asma brônquica, procurando analisar a existência de um vínculo entre estas duas afecções.

Evidências da associação entre sinusite e asma

As primeiras evidências da associação entre sinusite e asma surgiram no início do século. Em um modelo animal, foi demonstrado que a exposição da mucosa nasal a agentes irritantes causava episódios de broncoconstrição (3, 4). Nas décadas de 1920 e 1930, estudos transversais chamaram a atenção para a freqüente coexistência destas duas afecções, sugerindo-se que a sinusite poderia atuar como um fator precipitante dos episódios de asma em determinados pacientes (3, 5). Em 1969, Kaufman e Wright (6) observaram um aumento significativo da resistência das vias aéreas inferiores, em indivíduos saudáveis que tiveram as mucosas nasal e nasofaríngea expostas a partículas de sílica, fortalecendo o vínculo entre o acometimento das vias aéreas superiores e a hiperresponsividade brônquica.

A partir de 1980, diversos estudos têm demonstrado haver um melhor controle dos casos de asma, quando uma sinusite concomitante é efetivamente tratada (3, 4, 7-13). Inicialmente, Slavin et al. (4) relataram 15 casos de sinusite associada a asma de difícil controle em crianças. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica e diminuição marcada na necessidade de corticóides após o tratamento medicamentoso ou cirúrgico da sinusite. Rachelefsky et al. (10) encontraram resultados

semelhantes em um grupo de 48 crianças. Após o tratamento da sinusite, 79% destes pacientes puderam suspender o uso de broncodilatadores. Em 1985, Slavin (2) estudou 80 casos de asma e sinusite, dos quais 90% referiam que o início dos sintomas respiratórios foi precedido pela afecção dos seios paranasais. Além disso, neste estudo, o tratamento da sinusite resultou em melhora subjetiva dos sintomas de asma em 70% dos casos, sendo que em 65% houve uma redução significativa da dosagem de glicocorticóides utilizada no manejo clínico. Em uma segunda fase do estudo, os pacientes submetidos a esfenotmoidectomia intranasal bilateral foram observados por um período de 5 anos, sendo referida uma melhora persistente dos sintomas de asma em 60% dos casos (7).

Estudos envolvendo indivíduos asmáticos que procuram atendimento médico durante suas crises, demonstram uma prevalência de anormalidades radiológicas compatíveis com sinusite em 40 a 85% dos casos (14, 15).

Estes dados fundamentam a existência de um vínculo entre a asma e a sinusite. Uma relação causal tem sido proposta por muitos autores, mas a presença de um fator desencadeante comum às duas entidades não pode ser descartado. Infecções virais, por exemplo, poderiam causar simultaneamente alterações nas mucosas de vias aéreas inferiores e superiores, levando respectivamente a hiperresponsividade brônquica e a predisposição ao desenvolvimento da sinusite. Entretanto, esta última possibilidade ainda não foi adequadamente estudada.

Dentre as teorias propostas para explicar a associação entre sinusite e asma destacam-se o reflexo naso-sinuoso-brônquico, a infecção respiratória descendente e a ativação do sistema imunológico de mucosas das vias aéreas.

Reflexo naso-sinuoso-brônquico

Segundo esta teoria, a estimulação de receptores localizados na mucosa dos seios paranasais pelo processo infeccioso desencadearia uma broncoconstrição reflexa. Estes estímulos nervosos seriam conduzidos por fibras aferentes do nervo trigêmeo que, em nível da formação reticular, transmitiriam os mesmos a aferentes vagais conectados à musculatura

brônquica (8).

A presença de uma ligação reflexa da cavidade nasal, nasofaringe e seios paranasais com as vias aéreas inferiores foi sugerida há muitos anos. Em 1903, Dixon et al. (8) demonstraram que a estimulação elétrica da mucosa nasal de gatos desencadeava um aumento da resistência de suas vias aéreas inferiores, que era abolido após a ressecção do nervo vago. Kratchmer (8), em 1966, apresentou resultados semelhantes, em gatos expostos a inalação de dióxido sulfúrico ou éter. Três anos depois, Kaufman e Wright (6) observaram um aumento significativo da resistência das vias aéreas inferiores em 10 indivíduos saudáveis que tiveram suas mucosas nasal e nasofaríngea expostas a partículas de sílica. Além disso, nestes pacientes, a resposta das vias aéreas inferiores foi completamente suprimida após a administração de atropina.

Recentemente, Bucca et al. (16) estudaram a responsividade das vias aéreas superiores e inferiores através da administração de histamina inalatória, antes e depois do tratamento da sinusite em 88 pacientes. Previamente ao tratamento, foi observada hiperresponsividade brônquica e de vias aéreas superiores em 52 e 86% dos casos, respectivamente. Após o tratamento, estes achados foram verificados em apenas 19 e 20% dos pacientes, sendo esta redução estatisticamente significativa. Os autores verificaram então que, em pacientes com sinusite, a hiperresponsividade brônquica pode estar associada a disfunção das vias aéreas superiores, sendo sustentada por reflexos constritivos originados em receptores localizados na nasofaringe.

Embora estes resultados sejam consistentes, não tem sido observado um controle efetivo das crises de asma com o uso isolado de agentes anticolinérgicos em pacientes com sinusite associada. O sistema parassimpático parece estar envolvido, pelo menos como um fator agravante, nas respostas asmáticas agudas e na manutenção da resistência das vias aéreas inferiores em indivíduos com infecção de vias aéreas superiores. No entanto, as evidências existentes afastam sua participação como causa básica da doença.

Infecção respiratória descendente

Muitos autores têm proposto que a asma seria decorrência da aspiração de material mucopurulento dos seios paranasais para a faringe, com posterior envolvimento do trato respiratório inferior. Haveria, então, uma disseminação descendente do processo infeccioso dos seios paranasais para a mucosa brônquica, sendo o processo inflamatório subsequente responsável pelo desencadeamento dos episódios de broncoconstrição.

Poucos estudos avaliando este processo foram realizados até o momento. Huxley et al. (17) demonstraram a aspiração de um radionucleotídeo infundido continuamente na nasofaringe, tanto em indivíduos normais como naqueles com diminuição dos níveis de consciência. Entretanto, Bardin et al. (18) não encontraram achados similares, em um estudo envolvendo pacientes com sinusite em seio maxilar, associada ou não à asma. Neste último, foram avaliados 13 pacientes, quatro com sinusite e sem história de asma, três com sinusite e diagnóstico clínico de asma moderada e seis com sinusite e asma grave. Em todos os pacientes, foi infundido o radionucleotídeo em um dos seios maxilares afetados, realizando-se exames radiológicos logo após a infusão e depois de 3, 6 e 24 horas. Foi demonstrada aspiração do radionucleotídeo para nasofaringe e, posteriormente, para o trato gastrointestinal. Nenhum dos pacientes estudados apresentou aspiração do conteúdo injetado nos seios paranasais para as vias aéreas inferiores durante o período de estudo.

Os resultados apresentados por Bardin parecem ser os mais relevantes, pois seu modelo experimental reproduz melhor a fisiopatologia proposta para explicar a associação destas afecções. Além disso, estudos avaliando as secreções respiratórias de asmáticos com sinusite não têm demonstrado haver uma coincidência de microorganismos em vias aéreas superiores e inferiores (1). Também não têm sido observadas evidências sugestivas de pneumonia ou pneumonite em avaliações radiológicas de pacientes com associação de asma e sinusite. Baseando-se nestes dados, não parece haver

uma relação causal entre a aspiração de material infectado dos seios paranasais e o desenvolvimento de asma, uma vez que faltam evidências concretas que sustentem esta hipótese.

Ativação do sistema imunológico de mucosas das vias aéreas

Embora os linfócitos tenham sido reconhecidos nas mucosas dos sistemas respiratório e gastrointestinal há muitos anos, a presença um sistema imunológico associado às mucosas tem sido referida recentemente. Este sistema atua como uma barreira entre os ambientes interno e externo, constituindo uma importante linha de defesa do organismo.

Apesar do grande interesse despertado, os mecanismos de ação deste sistema imunológico sobre o trato respiratório ainda são pouco compreendidos. Provavelmente linfócitos T estão envolvidos no reconhecimento de antígenos em nódulos linfáticos locais (19). Após o reconhecimento destes antígenos, os linfócitos T tornam-se ativados, desencadeando uma resposta inflamatória difusa, em que linfócitos B, macrófagos, mastócitos e eosinófilos são recrutados (19). A ativação destas células inflamatórias parece ser fundamental para o desencadeamento e manutenção dos episódios de broncoconstrição em pacientes asmáticos (5, 20-22).

Estudos de biópsia brônquica e lavado broncoalveolar de indivíduos asmáticos têm revelado a presença de linfócitos T, eosinófilos e neutrófilos ativados, em associação com os mastócitos e macrófagos alveolares, em proporções significativamente superiores às encontradas em controles saudáveis (5, 23-25). Em um estudo recente (26), foram estudados 104 pacientes submetidos a cirurgia endoscópica para o tratamento de sinusite crônica, avaliando-se a correlação entre a extensão da afecção dos seios paranasais (através de estudo tomográfico) com a ocorrência de asma, alergia, eosinofilia tecidual e periférica. Aqueles pacientes que apresentaram-se com doença extensa dos seios paranasais (39% dos casos) apresentaram uma correlação importante e significativa com a presença de asma e eosinofilia, não relacionada aos níveis séricos de IgE.

Em razão disto, tem sido proposto que o processo infeccioso localizado nos seios paranasais possa desencadear uma resposta imunológica envolvendo a mucosa respiratória em toda a sua extensão, com ativação de células inflamatórias e episódios de broncoconstrição em indivíduos predispostos. A importância desta resposta imunológica no desencadeamento e manutenção das crises de asma pode ser confirmada pela boa resposta da maioria dos asmáticos ao uso de glicocorticóides. Porém, cabe ressaltar que a maior parte dos casos de asma associada a sinusite, apresentados na literatura até o momento, têm sido classificados como refratários ao tratamento clínico usual.

Outras teorias

Reed et al. (27) propuseram que perda do mecanismo protetor das vias aéreas superiores, decorrente da obstrução nasal, deixaria a mucosa brônquica mais exposta a alérgenos e agentes irritantes presentes no ar inalado. No entanto, esta hipótese ainda não foi testada em estudos prospectivos, com controles adequados.

O bloqueio beta-adrenérgico, promovido por toxinas bacterianas originadas dos seios paranasais acometidos foi outro mecanismo proposto (28). Contudo, até o momento, nenhuma toxina bacteriana foi identificada em vias aéreas superiores ou inferiores de pacientes asmáticos.

Conclusão

A sinusite e a asma apresentam uma associação bem estabelecida, estando documentado o melhor controle dos casos de asma após o tratamento efetivo de uma sinusite concomitante. Permanecem dúvidas em relação à participação do processo infeccioso dos seios paranasais como um fator desencadeante das crises asmáticas. A possibilidade de que sejam manifestações clínicas de uma mesma doença de base, afetando o trato respiratório em diferentes sítios e predispondo os pacientes a desenvolverem sinusite e hiperresponsividade brônquica também não pode ser descartada. Entretanto, parece claro que a afecção dos seios paranasais esteja envolvida, pelo menos como

um fator agravante dos casos de asma em indivíduos predispostos. Diversos modelos fisiopatológicos têm sido propostos na literatura, na tentativa de se estabelecer uma relação causal entre as duas entidades, mas até o momento nenhum mostrou-se suficientemente elucidativo. Os trabalhos avaliando a presença de aspiração do conteúdo dos seios paranasais em indivíduos sem alteração do estado de consciência ainda são escassos e controversos. As evidências que relacionam o desencadeamento das crises de asma a um reflexo naso-sinuoso-brônquico ou na ativação do sistema imunológico da mucosa respiratória são mais consistentes, mas muitos dos pacientes com asma concomitante à sinusite não apresentam resposta a terapias anticolinérgicas ou anti-inflamatórias.

Provavelmente, diferentes mecanismos atuam simultaneamente em um mesmo indivíduo e, sendo assim, somente a realização de estudos bem controlados, analisando os fatores cronológicos e fisiopatológicos envolvidos na etiologia e no curso clínico dos casos de asma associada a sinusite, poderá nos fornecer subsídios para um melhor entendimento e manejo clínico destes pacientes.

No momento, cabe ressaltar a importância de se investigar, diagnosticar e tratar adequadamente os quadros de sinusite em pacientes com episódios de asma refratária ao tratamento usual, pois através desta conduta torna-se possível oferecer um controle mais efetivo para os pacientes, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os custos relacionados ao manejo ambulatorial e hospitalar destes pacientes.

Agradecimentos. Agradecemos ao professor Sérgio Menna Barreto pela revisão crítica deste artigo e por suas valiosas sugestões.

Referências

1. Stauffer JL. Disorders of the airways. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Current: Medical Diagnosis & Treatment. 36th ed. New Jersey: Appleton & Lange; 1997. p. 241-50.
2. Palombini BC, MRA Alves. Infecções respiratórias e asma brônquica. Rev. Médica Sta. Casa 1993; 1:9-13.
3. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 1998; 82:950-6.
4. Slavin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1980; 66:250-7.
5. Marney SR. Pathophysiology of reactive airway disease and sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105:98-100.
6. Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. Am Rev Resp Dis 1969; 100:626-30.
7. Mings R, Friedman WH, Linford P, Slavin RG. Five year follow-up of the effects of bilateral intranasal sphenethmoidectomy in patients with sinusitis and asthma. Am J Rhinol 1998; 71:123-32.
8. Slavin RG. Asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:534-7.
9. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in children with respiratory allergy: the role of antimicrobials. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:382-7.
10. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. Pediatrics 1984; 73: 526-9.
11. Friedman R, Ackerman M, Wald E, Casselbrant M, Friday G, Fireman P. Asthma and bacterial sinusitis in children. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 185-9.
12. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. Pediatr Clin North Am 1988; 35:1091-1101.
13. Nishioka GJ, Cook PR, Bavis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110:494-500.
14. Rossi OVJ, Pirilä T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. Int Arch Allergy Immunol 1994; 103:209-13.
15. Rossi OVJ, Pirilä T, Laitinen J, Huhti E. Contribution of chest and paranasal sinus radiographs to the management of acute asthma. Int Arch Allergy Immunol 1994; 105:96-100.
16. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:52-9.
17. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am J Med 1978; 64:564-568.
18. Bardin P, Heerden BB, Joubert JR. Absence of

- pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:82-8.
19. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 232-5.
 20. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:970-7.
 21. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1745-53.
 22. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK. Identification of activated lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1407-13.
 23. Driscoll PV, Naclerio RM, Barroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:1071-6.
 24. Baroody FM, Huges CA, McDowell P, Hruban R, Zinreich SJ, Naclerio RM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:1396-1402.
 25. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:867-75.
 26. Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips D, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271:363-7.
 27. Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1042-7.
 28. Szentivanyi A, Neb O. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 1968; 42:203-32.

Heterogeneidade dos cordomas intracranianos: relato de dois casos

Yherar Lavic Serrano Guerin¹, Márcia Barcaro¹,
Grace Castro Silva², Ane Cristine Z. Monteiro³, Nelson Ferreira⁴,
Mauro A. Czepielewski⁵

Cordomas são neoplasias raras originadas da notocorda primitiva, que se localizam predominantemente em região sacrocóccigena e menos freqüentemente intracranianas, correspondendo de 3 a 5% dos tumores primários cerebrais. Os cordomas intracranianos são de manejo difícil, a ressecção cirúrgica geralmente é incompleta e os pacientes podem evoluir para óbito em decorrência do crescimento incontrolável do tumor e/ou compressão de estruturas nobres adjacentes. Neste trabalho os autores relatam dois pacientes com cordoma intracraniano cuja evolução clínica foi absolutamente distinta, dissertando sobre os diversos aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e evolução dos dois casos.

Unitermos: Tumores intracranianos; cordomas cranianos; tumores de base cerebral.

Cranial chordoma heterogeneity: Two case reports. *Chordomas are very rare primitive notochord-related tumors localized most frequently in sacrococcygeal and cranial regions. Intracranial lesions correspond to 3-5% of the primary tumors. Clinical management is very difficult; surgical resection is usually incomplete, and can be associated with rapid tumor growth and multiple neurological involvement. In this study, the authors report on two cases of intracranial chordomas with diverse presentation and evolution, and discuss the diagnosis and the management of these patients.*

Key-words: Brain tumors; cranial chordoma; skull tumor.

Revista HCPA 1998;18 (2):210-13

Introdução

Cordomas são neoplasias raras originadas dos remanescentes da notocorda primitiva(1). Os sítios predominantes de localização são a região sacrocóccigena (50%), vertebral (15%) e região

esfeno-occipital (35%) (2). Representam aproximadamente de 3 a 5% dos tumores primários cerebrais (3,4). Quando localizados na região selar podem provocar alterações da função hipofisária levando a hiperprolactinemia e hipopituitarismo. Habitualmente são de difícil

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Yherar Lavic Serrano Guerin, Rua João Teles 204/202, CEP 90035-120, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone +55-51-311-5354.

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Serviço de Neurocirurgia, Hospital São José/Complexo Hospitalar Santa Casa; Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁵ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

manejo, a ressecção cirúrgica geralmente é incompleta e os pacientes podem evoluir para óbito em decorrência do crescimento incontrolável do tumor e compressão de estruturas nobres adjacentes (5). A ocorrência de metástases, descrita na literatura, é geralmente rara, podendo eventualmente ser responsável direta ou indireta pela morte dos pacientes(5).

Neste trabalho temos o objetivo de discutir a heterogeneidade dos cordomas intracranianos, a partir de dois casos, com evoluções diferentes, acompanhados nos Serviços de Endocrinologia e Neurocirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Hospital São José do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Caso 1

Paciente com 43 anos, masculino, negro, foi internado para investigar emagrecimento, cefaléia, vômitos, tonturas e fraqueza generalizada que vinha piorando progressivamente. Ao exame apresentava paralisia de musculatura extra-ocular à esquerda e hipotireoidismo clínico. Realizou tomografia computadorizada de crânio que evidenciou tumor de região selar com invasão supra e para-selar. A avaliação clínica e hormonal demonstrou presença de pan-hipopituitarismo caracterizado por TSH=1,29 μ UL/ml (n=0,4-4,0 μ UL/ml); T4 livre=0,45 μ g/dl (n=4,5-12,5 μ g/dl); cortisol=1,50 μ g/dl (n=8,0-28 μ g/dl); FSH=0,69mUL/ml (n=1,5-14,0mUL/ml); LH=0,10mUI/ml (n=1,4-7,7mUI/ml); PRL=13,10ng/ml (n=2,5-17,0ng/ml); Testosterona=0,02ng/ml (n=2,7-10,7ng/ml). Após o início da reposição hormonal foi submetido à neurocirurgia para ressecção transesfenoidal de um provável adenoma hipofisário não-funcionante. O exame anatomopatológico mostrou tratar-se de um cordoma de região selar.

O paciente evoluiu desfavoravelmente com diabetes insípido, rápida progressão do tumor, com a tomografia computadorizada de crânio demonstrando grande lesão expansiva bocelada com impregnação heterogênea, pelo contraste ocupando parte da fossa nasal, seio esfenoidal e região supra-selar e deslocando superiormente o terceiro ventrículo. A lesão causava destruição óssea do seio esfenoidal e ápice dos rochedos

e envolvia as carótidas internas e seus ramos (Figura 1). O Paciente evoluiu desfavoravelmente com alterações neurológicas importantes, coma e óbito em 2 meses após o procedimento cirúrgico.

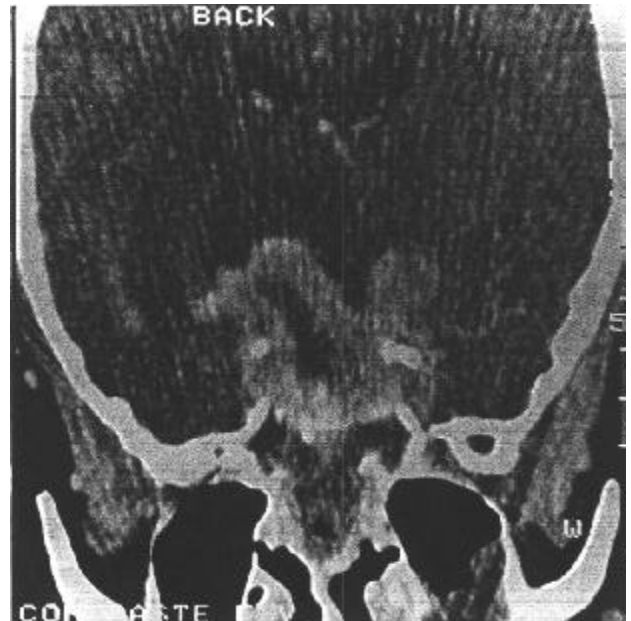


Figura 1. Lesão expansiva bocelada com impregnação heterogênea.

Caso 2

Paciente com 68 anos, feminina, branca, consultou no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com queixa de vômitos e cefaléia. Referia que apresentava há 1 mês cefaléia do tipo hemicraniana à esquerda que piorara de maneira significativa há 3 dias associando-se à diplopia. Apresentava náuseas e vômitos e referia uma perda de 20 kg em 2 meses. Negava história de hipertensão arterial ou *diabetes mellitus*. Ao exame neurológico apresentava pupila midriática, ptose palpebral e paralisia da abdução à esquerda; desvio da comissura labial para a direita; reflexos presentes bilateralmente e ausência de sinais de irritação meningorradicular. Déficit neurológico do III e IV pares cranianos à esquerda. Não existia déficit motor aparente. O fundo de olho mostrava palidez da retina e apagamento da pupila à esquerda com a presença de alguns exsudatos algodonosos. A tomografia computadorizada demonstrou massa de \pm 2-3 cm ocupando a sela túrcica com invasão do seio esfenoidal e fazendo protusão para a faringe (Figura 2). Esta lesão foi

ressecada seletivamente, retirando-se alguns fragmentos irregulares de tecido, pardo-escuros, firmes e elásticos, medindo o maior fragmento 1,2 x 1,0 x 0,8 cm, cujo anatomopatológico evidenciou o diagnóstico de cordoma. Após a cirurgia a paciente evoluiu para pan-hipopituitarismo, necessitando de reposição hormonal com tiroxina, prednisona, estrógenos conjugados e progesterona, que vem utilizando até o momento, sem apresentar sinais ou sintomas da doença de base 6 anos após a cirurgia.

Discussão

Nos cordomas intracranianos, especialmente nos localizados na região esfeno-occipital, a combinação de cirurgia e radioterapia pós-operatória é preferível a qualquer uma das duas terapêuticas realizadas isoladamente. É ímpar na literatura que a cirurgia deve ser sempre realizada, tentando-se máxima ressecabilidade do tumor, desde que a localização tumoral o permita. A não ressecabilidade acontece em 10 a 20% dos casos (5,6). Alguns autores discutem a idéia de realizar cirurgias mais agressivas, ou seja, serem o mais extensas possíveis. Se a cirurgia não pode ser realizada a radioterapia é a segunda opção terapêutica, no entanto na maioria das vezes a resposta não é boa. A dose ideal de radioterapia ainda é uma questão controversa (6). A utilização de exames de imagem de alta resolução de vital importância para o planejamento do tratamento, sendo bem definidos o papel e importância da ressonância magnética e da tomografia computadorizada para o reconhecimento e detecção de estruturas adjacentes ao tumor, da localização precisa deste e de sua essencial participação no planejamento da cirurgia e da radioterapia (6,7).

A sobrevida dos pacientes é maior quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento, sendo que inúmeros esforços têm sido feitos para definir parâmetros clínicos que poderiam prever um prognóstico mais favorável para cordomas esfeno-occipitais (2).

O manejo dos cordomas de base de crânio tem sido sempre um problema clínico complexo, uma vez que a remoção total freqüentemente é impossível pela proximidade de estruturas vitais adjacentes. Por este motivo, muitos pacientes são encaminhados para radioterapia após



Figura 2. massa de \pm 2-3 cm ocupando a sela túrcica com invasão do seio esfenoidal e fazendo protusão para a faringe

biópsia ou ressecção subtotal da massa tumoral.

Em um estudo realizado por Tai e colaboradores, 1996, foi evidenciado que a terapia de radiação combinada com cirurgia confere uma melhora significativa na sobrevida quando comparada à radiação ou à cirurgia empregadas isoladamente. A escolha do tratamento é influenciada pelo tamanho inicial do tumor, sua localização e pelo estado clínico dos pacientes. Pacientes impossibilitados de serem submetidos a cirurgia em função do tamanho do tumor, localização deste ou que tenham má *performance* clínica devem ser encarados como tendo um pior prognóstico. Excisão cirúrgica de locais delicados e/ou de difícil acesso também estariam associados com aumento significativo de mortalidade. Alguns desses pacientes iriam a óbito antes mesmo da radioterapia poder ter sido considerada. As doses ótimas para cordomas intracranianos continuam em discussão (6).

Tem sido relatada sobrevida acima de 10 anos em pacientes com cordomas. No estudo realizado por Rich e colaboradores, 1988, a média de sobrevida varia de 5 a 6,4 anos e a taxa de sobrevida de 50% em 5 anos tem sido descrita. A melhor sobrevida dos pacientes foi alcançada nos que tinham condições de realizar um procedimento radical e alguns destes pacientes vivem livre da doença de 18 a 20 anos. Esta mesma revisão indica que o tratamento de

lesões grandes por cirurgia com ou sem radiação podem levar a uma ocasional sobrevida livre de doença a longo prazo. Para lesões pequenas, que não são ressecáveis, a terapia com altas doses de radioterapia pode obter bons resultados em alguns pacientes. A preferência desses autores é empregar cirurgia onde ela for tecnicamente possível e combiná-la com terapia de radiação em todas as situações onde haja consenso de que a margem cirúrgica não foi ampla (8).

Os cordomas de base de crânio ocasionalmente podem ser tratados paliativamente pela cirurgia. Alguns autores recomendam a descompressão de estruturas vitais como o nervo óptico se a cegueira é uma complicação possível, ou procedimentos de *Shunting* para aliviar a hidrocefalia. Altas doses de radiação poderão causar regressão dos sintomas devido ao tumor craniano e deveriam ser considerados por seu valor paliativo (3).

A recorrência dos cordomas intracranianos é definida por vários fatores clínicos, biológicos e histopatológicos, sendo incluídos também como responsáveis pela recorrência destes tumores a idade e sexo dos pacientes, a localização, a extensão da remoção cirúrgica e os achados histopatológicos (9).

Os casos descritos demonstraram a evolução distinta de pacientes com cordomas intracranianos. No caso 1 o paciente apresentou lesão selar e supra-selar associada a pan-hipopituitarismo e, após um período de 2 meses após a cirurgia, evoluiu para óbito com significativo crescimento tumoral e graves repercussões clínicas que, inclusive, impossibilitaram a indicação de radioterapia. No caso 2, por outro lado, a lesão selar com invasão do seio esfenoidal estava associada somente a alterações dos nervos cranianos III e IV, permitindo uma ressecção completa do tumor e sua não recidiva num período de 6 anos, sem o emprego de radioterapia complementar. Entre os diversos fatores que podem ter contribuído para uma evolução tão diferente nos dois casos estão a localização do tumor, sua ressecabilidade cirúrgica e/ou o grau de agressividade biológica de cada um dos tumores.

A abordagem cirúrgica isolada dos dois

pacientes, sem radioterapia complementar, não é o tratamento habitual proposto na literatura, uma vez que a combinação de cirurgia e radioterapia parece ser preferível a qualquer um dos tratamentos isoladamente. Ocorre, porém, que no caso 1, não houve tempo hábil para realizá-la, diante das complicações clínicas desenvolvidas pelo paciente; e no caso 2, optamos por não realizá-la até o presente momento diante do fato de ter se obtida a ressecção completa do tumor.

Assim, os casos relatados ilustram a grande heterogeneidade dos cordomas intracranianos, sugerindo que a mesma seja o principal determinante do seu prognóstico.

Referências

1. Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Foryth PJ, Wold LE, McGivney DJ. Chordoma and Chondroid Neoplasms of Spheno-Occiput. *Cancer* 1993;72:2943-9.
2. Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg* 1993;78:741-7.
3. Mindell ER. Current Concepts Review-Chordoma. *J Bone Joint Surg* 1981;63:501-5.
4. Bjornsson J, Wold LE, Ebersold MJ, Laws ER. Chordoma of the Mobile Spine. A Clinicopathologic Analysis of 40 Patients. *Cancer* 1993;71:735-40.
5. Magrini SM, Papi MG, Marletta F, et al. Chordoma-natural history, treatment and prognosis. The Florece Radiotherapy Department experience (1956-1990) and a critical review of the literature. *Acta Oncologica* 1992;31(8):847-51.
6. Tai PTH, Craighead P, Bagdon F. Optimization of radiotherapy for patients with cranial chordoma. *Cancer* 1995;75:749-56.
7. Larson III TC, O'Houser W, Laws Jr ER. Imaging of cranial chordomas. *Mayo Clin Proc* 1987;62:886-93.
8. Rich TA, Schiller A, Suit H, Mankin HJ. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer* 1985;56:182-7.
9. Matsuno A, Sasaki T, Nagashima T, et al. Immunohistochemical examination of proliferative potential and the expression of cell cycle-related proteins of intracranial chordomas. *Hum Pathol* 1997;28:714-9.

Doença de Nieman-Pick¹

Mauro Silva de Athayde Bohrer², Luise Meurer³,
Rafael Varela Gonzaga⁴, Letícia Rasia de Mello⁵,
Maria Luiza M. Gleisner⁶

O presente artigo apresenta e discute o caso de um paciente masculino, de 2 meses de idade, que foi encaminhado para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre com história de icterícia persistente há 45 dias, apresentando-se em regular estado geral, afebril, com icterícia importante, desproporção peso/altura, abdômen distendido e fígado e baço palpáveis. Ecografia abdominal e cintilografia das vias biliares eram normais. O paciente permaneceu 26 dias no hospital para investigação, onde apresentou quadro respiratório diagnosticado como pneumonia, recebendo alta hospitalar em bom estado. Foi encaminhado para o ambulatório para prosseguir a investigação. Uma semana após a alta, apresentou febre, disfunção respiratória, sangramento difuso, ascite e falência de múltiplos órgãos, evoluindo para o óbito.

Unitermos: Doença de Nieman-Pick; doenças de depósito; doenças de deposição lipídica; hepatoesplenomegalia em recém-nascidos.

Nieman-Pick's disease. *This article presents and discusses the case of a 2-month old boy who came to Hospital de Clínicas de Porto Alegre with a history of jaundice persisting for 45 days. He presented with regular general state, no fever, important jaundice, low weight/height ratio, abdominal distention and enlargement of the liver and spleen. Abdominal ultrasonography and hepatobiliary scintigraphy were normal. The patient stayed at HCPA for 26 days, and presented a respiratory dysfunction which was interpreted as pneumonia. He was treated and discharged in good state, and was scheduled for follow-up at the outpatient clinic. One week after discharge, he developed fever, respiratory dysfunction, bleeding, ascite, failure of multiple systems, and died.*

Key-words: Nieman-Pick's disease; storage diseases; lipid storage disease; hepatosplenomegaly in newborns.

Revista HCPA 1998;18 (2): 214-23

Apresentação do caso

Paciente masculino, 2 meses, branco, procedente de Vacaria, iniciou, aos 20 dias de vida, com icterícia. Uma semana após, suspeitando-se de sepse, foi hospitalizado, recebendo trata-

mento com ampicilina e amicacina. Aos 45 dias de vida, foi novamente hospitalizado por persistência da icterícia e por apresentar pneumonia de aspiração. Em julho de 1996 foi encaminhado ao HCPA, para investigação da icterícia. Ao exame, encontrava-se em regular estado geral,

¹ Sessão anátomo-clínica de abril de 1997.

² Departamento de Pediatria e Puericultura, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rafael Varela Gonzaga, Rua Rafael Saadi 189, Bairro Menino Deus, CEP 90110-310, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Serviço de Neurologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

emagrecido, com turgor diminuído, acianótico, eupnéico, afebril, icterico, abdômen globoso, depressível, ruídos hidroaéreos presentes e presença de hérnia umbilical, baço palpável cerca de 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, fígado palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito. Ausculta pulmonar e cardíacas normais. O paciente foi internado, sendo solicitados os seguintes exames:

- ecografia abdominal, a qual mostrou hepatoesplenomegalia importante, vesícula biliar visível, demais estruturas sem particularidades;
- hemoglobina 10,1 g/dl;
- STORCH, sorologia para hepatite B e anti-HIV não reagentes;
- provas de função hepática: AST 173 UI/l, ALT 62 UI/l, bilirrubinas totais 12,3 e direta 5,0;
- alfa 1-antitripsina 0,29; esteatócrito 44,5%;
- cintilografia normal das vias biliares;
- biópsia de medula óssea e medulograma mostraram macrófagos vacuolizados.

No décimo dia de internação o paciente iniciou com febre, hemograma infeccioso, Rx de tórax com focos de consolidação e hemocultura negativa. Apresentava um abscesso no local da biópsia de medula óssea, o qual foi drenado. Iniciou-se, então, tratamento empírico para broncopneumonia com ampicilina e gentamicina. No 16º dia, hemocultura mostrou crescimento de cocos Gram-positivos em aglomerados. Substituiu-se os antibióticos por vancomicina, havendo boa evolução do paciente. Foi avaliado pela genética, sendo realizada triagem para erros inatos do metabolismo, incluindo beta-glicosidase e esfingomielinase, os quais foram todos normais. Foi realizado exame de fundo de olho pela oftalmologia, com resultado normal. A avaliação neurológica demonstrou hipertonia, hipotrofia global e hiperreflexia. Suspeitando-se de microcefalia, solicitou-se ecografia cerebral, a qual não demonstrou alterações. No 26º dia, recebeu alta hospitalar em bom estado geral, tendo recebido vancomicina por 14 dias. Foi encaminhado para o ambulatório da genética para prosseguir a investigação. Oito dias após a alta hospitalar, foi reinternado, apresentando febrícula, fezes pastosas com muco e sangue, tosse e secreção nasal amareladas. Evoluiu para disfunção respiratória, sem resposta às medidas

de suporte. No terceiro dia dessa internação, apresentou sangramento difuso, ascite volumosa e falência de múltiplos órgãos, evoluindo para o óbito.

Discussão clínica

Dr. Mauro Bohrer - Gostaria de salientar alguns aspectos importantes na história desse paciente. Trata-se de um lactente com 62 dias de vida, cuja história clínica se iniciou logo após o nascimento. Vamos então nos reportar às causas que levaram à internação dessa criança durante a faixa etária de recém-nascido, que vai do nascimento até os 28 dias de vida. Quando essa criança chegou ao HCPA, ela já havia ficado internada no hospital onde nasceu por cerca de 7 dias, por conjuntivite logo após o nascimento. Com 27 dias de vida, ela havia sido internada no hospital de Vacaria com diagnóstico de sepse, saindo cerca de 10 dias depois, em bom estado, vindo a ser reinternada aos 45 dias com diagnóstico de pneumonia. Nesse tempo, a criança já estava icterica; no entanto, essa icterícia só foi investigada quando a criança tinha 50 dias de vida. Nesse período, a criança não tinha nenhuma alteração de provas de função hepática, mas apresentava uma hiperbilirrubinemia de perfil colestatóico (a bilirrubina direta estava muito elevada). Tinha hematócrito e hemoglobina normais para a idade, número de leucócitos e formas leucocitárias normais, VDRL não reagente, e fez uma ecografia abdominal a qual mostrou hepatoesplenomegalia e hiperecogenicidade portobiliar. Com esses dados e sem história de acolia, o paciente foi encaminhado ao HCPA para investigação. Ao chegar no HCPA, apresentava uma icterícia importante, hepatoesplenomegalia, peso abaixo do percentil 5, comprimento no percentil 50 (existia uma desproporção peso/altura). O peso de nascimento fora de 2750 g. Portanto, era uma criança que tinha nascido com peso dentro de uma faixa próxima ao percentil 50, mas que, com 62 dias de vida, tinha baixado bastante o seu lugar na curva de percentil de crescimento. O perímetro cefálico estava no percentil 10, tendo havido uma suspeita de que o paciente apresentava microcefalia, a qual foi posteriormente afastada. Tinha candidíase oral e perineal descritas desde o primeiro dia de internação. O exame neurológico mostrava hipertonia, hipotrofia muscular

e hiperreflexia. Ele ficou internado no HCPA quase 1 mês. No 8º dia de investigação diagnóstica, teve uma congestão de vias aéreas superiores e febrícula. O hemograma foi normal, mas o Rx de tórax foi interpretado como revelando pneumonia. Recebeu tratamento com ampicilina e gentamicina. Três dias depois, uma tumoração apareceu no local de uma biópsia de medula óssea, tendo a criança apresentado febre alta e leucopenia com 17% de bastões. Pensou-se, então, que essa criança tinha uma infecção que não estava respondendo à medicação utilizada. Coincidindo com essa evolução, o Rx de tórax era compatível com pneumonia, e uma hemocultura mostrou cocos Gram-positivos em aglomerados. Trocou-se o esquema antibiótico para vancomicina, a qual foi mantida por 11 dias, vindo a criança a receber alta hospitalar em bom estado, sendo encaminhada ao ambulatório de genética para prosseguir na investigação. Durante toda a internação não há nenhum relato de acolia ou colúria. Temos, então, um lactente com icterícia colestática, hepatoesplenomegalia, com déficit ponderal, comprometimento neurológico e pneumopatia (pelo menos dois diagnósticos de certeza). Discutiremos o diagnóstico diferencial nesse paciente tendo a icterícia colestática como ponto de referência, ligando-se as causas de icterícia colestática com situações em que a mesma vem acompanhada de hepatomegalia com ou sem esplenomegalia. O raciocínio diagnóstico será feito com base nos achados clínicos e os dados de exames laboratoriais serão utilizados apenas para confirmá-lo.

Avaliando as causas de icterícia colestática nessa idade (uma icterícia que começou aos 20 dias de vida), obrigatoriamente temos de pensar nas principais causas de icterícia colestática que ocorre nos primeiros 60 dias de vida, que descrevemos a seguir.

Hepatite neonatal idiopática (HNI)

A etiologia da HNI não está bem determinada. Já foram encontrados retrovírus em punções de fígado, parecendo ser uma hepatite viral, sendo chamada de hepatite de células gigantes porque as alterações anátomo-patológicas mostram hepatócitos fusionados, formando grandes células. Caracteriza-se, clinicamente, por hepatomegalia, raramente acolia, apenas quan-

do a colestase for muito intensa. Em poucos casos, a criança apresenta esplenomegalia.

Há outras causas de hepatite, tais como hepatite viral, hepatite ligada ao vírus HIV, ao herpes, sífilis, citomegalovírus (CMV), rubéola, toxoplasmose e listéria. Essas hepatites cursam com hepatomegalia e, freqüentemente, esplenomegalia. Algumas dessas doenças têm sinais e sintomas específicos os quais não constam nesse paciente. Por exemplo, essa criança não tinha nenhuma história de lesão herpética, nenhum achado do exame físico era sugestivo de herpes. Não tinha nenhuma lesão sugestiva de sífilis como pênfigo, rágade, nem história e exames físicos que sugerissem sífilis. CMV congênito costuma ocasionar uma doença mais florida em que a hepatoesplenomegalia e a icterícia colestática vêm acompanhadas, freqüentemente, por petéquias, com uma síndrome hemorrágica, sendo uma doença muito grave, o que não condiz com os achados desse paciente.

O mesmo ocorre na rubéola e toxoplasmose congênitas, quando elas são contraídas no final da gestação, ou seja, quando o bebe nasce com infecção aguda. Essas doenças, quando incidem no início da gestação, originam seqüela, mas não causam icterícia colestática ou doença aguda. No caso de infecção por listéria, o quadro clínico é do tipo sepse, como na meningite, o que não é o caso desse paciente. Todas essas patologias dão sintomatologias mais precoces, mais floridas e mais graves. Com base nessas considerações, tais doenças podem ser descartadas.

Atresia de vias biliares

Cerca de 80% das causas de icterícia colestática no recém-nascido estão ligadas aos diagnósticos de hepatite de células gigantes e atresia de vias biliares intra ou extrahepáticas. Alguns autores até associam essas duas doenças como se fossem uma entidade única, com a hepatite evoluindo até a atresia das vias biliares por comprometimento destas vias. A atresia corresponde a um terço dos casos de icterícia colestática e costuma aparecer a partir da segunda semana de vida. Aparece hepatomegalia, a acolia é mais freqüente do que na hepatite (essa criança não tinha acolia) e a esplenomegalia tende a aparecer mais tardia-

mente quando ocorre cirrose. Pensamos em atresia de vias biliares e cirrose após os 60 dias de vida. Temos obrigação de fazer o diagnóstico de atresia das vias biliares antes dos 60 dias e tomar as medidas necessárias porque a incidência de cirrose começa a ser muito alta a partir dessa idade.

Erros inatos do metabolismo

Deficiência de alfa 1-anti-tripsina

É uma doença em que ocorre o acometimento hepático em apenas 10% dos homozigóticos. Quando ocorre, pode mimetizar atresia de vias biliares e hepatite. Ainda não há um consenso definitivo de como essa doença leva à hepatopatia, mas, quando ocorre, pode cursar com hepatomegalia, sendo a esplenomegalia tardia, assim como hipertensão porta e cirrose.

Galactosemia

Ocorre, principalmente, por deficiência de qualquer uma das seguintes enzimas: galactoquinase, uridinodifosfatogalactose 4-quimerase, galactose 1-fosfato-uriltransferase. Essas deficiências ocorrem de forma autossômica recessiva numa frequência de 1:50000 casos. A galactosemia resulta no acúmulo de glicose 1-fosfato no fígado, sendo responsável pela hepatomegalia. A sintomatologia é um pouco diferente da apresentada pelo paciente em questão. O paciente apresenta letargia, má aceitação alimentar, vômitos, déficit de desenvolvimento, hipoglicemia (dado importante) e mais tardiamente, catarata, deficiência mental, ascite e sepse (geralmente por *E. coli*). A esplenomegalia se manifesta quando já há cirrose em decorrência da galactosemia.

Tirosinemia

É outra doença que pode levar à dano hepatocelular, sendo transmitida de forma autossômica recessiva. O diagnóstico é feito pelo aumento da tirosinemia, metioninemia e por tirosinúria. Pode levar à insuficiência renal, neuropatia periférica, vômitos e déficit de desenvolvimento. No entanto, não cursa com hepatoesplenomegalia.

Intolerância à frutose

Ocasionalmente dano hepatocelular, mas é extremamente rara no recém-nascido, pois no leite materno não há frutose e as fórmulas lácteas que mimetizam o leite materno também não contêm frutose. Sendo assim, a incidência de frutosemia no recém-nascido é bastante rara. Um sintoma importante é a hipoglicemia. A intolerância à frutose também não ocasiona hepatoesplenomegalia.

Defeitos na biossíntese de ácidos biliares

É uma doença onde não ocorre a transformação do colesterol em ácidos biliares. A sintomatologia importante é a presença de esteatorréia. Ela, geralmente, não ocasiona hepatomegalia; caso ocorra, ela é moderada e não ocasiona esplenomegalia. Essa doença é subdiagnosticada por falta de meios diagnósticos adequados. Ela não altera as funções hepáticas, e a biópsia não é esclarecedora, ou seja, é inespecífica.

Glicogenoses

As glicogenoses que dão icterícia colestática são as do tipo I e II, por deficiência de frutose 1,6-difosfatase ou por deficiência de piruvatocarboxilase, respectivamente. A sintomatologia importante que nos falta nesse caso é a hipoglicemia. Essa doença não leva à hepatoesplenomegalia.

Defeitos na oxidação dos ácidos graxos

São defeitos que levam ao dano hepatocelular. Os quadros clínicos não são muito claros, e deverá ser suspeitada quando houver hepatopatia associada à hipoglicemia não cetótica. O paciente apresenta dismorfismos corporais. Nosso paciente não se enquadra nesse tipo de história clínica, e essa doença não cursa com hepatoesplenomegalia.

Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

São todos erros inatos do metabolismo que levam à icterícia colestática. Pode aparecer apenas hepatopatia, mas, frequentemente, o quadro está associado à encefalopatia,

miocardiopatia, miopatia esquelética e disfunção tubular renal, o que não ocorre nesse paciente. Não cursa com hepatomegalia.

Disfunções dos peroxissomas - doença hepatorenal ou de Zell Weger

Os pacientes apresentam dismorfismo crânio-facial (é muito sugestivo), retardo psicomotor, cistos corticais nos rins, alterações ósseas e falha no desenvolvimento. Não ocorre hepatoesplenomegalia.

Defeitos no ciclo da uréia

Os pacientes têm importantes alterações neurológicas tais como convulsões, letargia e coma, sendo a hiperamoniemia e o pequeno dano hepatocelular a sintomatologia mais frequente. Não ocasiona hepatoesplenomegalia.

Doenças de depósito

Doença de Nieman-Pick

Ocorre o depósito de esfingomielina em decorrência da falta de esfingomielinase nas doenças dos tipos A e B. No tipo C não ocorre deficiência de esfingomielinase, e o depósito é de ésteres de colesterol. Aparecem células chamadas células espumosas na medula óssea as quais são bastante sugestivas do diagnóstico. No recém-nascido, a doença do tipo C pode se apresentar com icterícia colestática, hepatoesplenomegalia, comprometimento neurológico e comprometimento pulmonar.

Doença de Gaucher

Ocorre o acúmulo de glicocerebrosídeos, por deficiência de beta-glicosidase. A esplenomegalia é o sinal clínico predominante. Essa criança tinha o baço a 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, um fato muito mais chamativo do que o aumento do fígado. O recém-nascido pode se apresentar com icterícia colestática, hepatomegalia, e o hiperesplenismo só aparece mais tardiamente. Na biópsia de medula óssea, encontram-se as células de Gaucher, semelhantes às células espumosas; no entanto, são trabeculadas.

Doença de Fowman

Ela é causada pela deficiência de lipase ácida nos lisossomas. Os pacientes têm vômito, diarreia, anemia, retardo de desenvolvimento e hepatomegalia, não tendo esplenomegalia. A morte é precoce e, freqüentemente, aparecem calcificações adrenais.

Colestase hepatotóxica

Ela ocorre nessa faixa etária com freqüência maior do que o desejado em casos de nutrição parenteral total por ação hepatotóxica dos aminoácidos endovenosos. Pode aparecer também em casos de sepse por ação das endotoxinas.

Fibrose cística

As crianças têm pneumopatias e icterícia colestática. É pouco freqüente no período neonatal. É sugerida quando do aparecimento de um quadro de íleo meconial (o que não ocorre nesse paciente). A esteatorréia é um dado importante. Pode levar à cirrose e esteatose hepática, não havendo esplenomegalia. Essa criança tinha esteatorréia, icterícia colestática e pneumopatia; no entanto, não foi feita a dosagem de eletrólitos no suor.

Doenças neoplásicas

A neoplasia que pode ocorrer no recém-nascido e que pode ocasionar essa sintomatologia é o hepatoblastoma. Caracteriza-se por aumento do abdômen com hepatomegalia em 25% dos casos, anorexia, perda de peso, palidez e dor. Menos comumente aparece icterícia, diarreia e febre. A dosagem de alfa-fetoproteína está elevada em 70% dos casos, e o Rx de abdômen mostra calcificações no fígado com alguma freqüência. O diagnóstico é feito através da cintilografia hepática, não havendo esplenomegalia.

Todas essas causas de icterícia colestática devem ser avaliadas juntamente com aquelas em que ocorre hepatomegalia. A hepatomegalia pode ocorrer por aumento do tamanho ou número de células, inflamação, infiltração, aumento do espaço vascular ou espaço biliar, ou ser

idiopática. No nosso caso, ela vai acompanhar a icterícia colestática nas hepatites de qualquer etiologia, na atresia de vias biliares, nos erros inatos do metabolismo, tais como deficiência de alfa 1-antitripsina, galactosemia, deficiência de síntese de ácidos biliares, nas doenças hepatorenal e de depósitos, e nas neoplasias.

Devemos também analisar as causas de icterícia colestática associada à hepatomegalia e esplenomegalia. A esplenomegalia pode ocorrer por infecção, doença hematológica, como anemia hemolítica (essa criança tinha 10,1 g/dl de hemoglobina com 2 meses de idade, o que é normal), neoplasias que envolvam o baço, congestão, cirrose, hipertensão porta, insuficiência cardíaca, nos cistos de baço e nas doenças de depósito. Nesse caso, pensamos em hepatite, infecções congênitas, atresia de vias biliares (pouco provável pois a esplenomegalia tende a ser tardia), doenças metabólicas tais como galactosemia, Nieman-Pick, Gaucher e deficiência de alfa 1-antitripsina (pouco provável pois a esplenomegalia também é tardia). A urgência nesse caso é afastar o diagnóstico de atresia de vias biliares. A clínica, o laboratório e a ecografia de vias biliares não costumam ser suficientemente esclarecedores. Portanto, é preciso se fazer biópsia percutânea e cintilografia hepática após 5 dias de uso de fenobarbital para auxiliar a excreção. Esses dois exames são mais conclusivos no que se refere ao diagnóstico de atresia de vias biliares.

Em relação aos exames laboratoriais apresentados por esse paciente, não havia anemia; a solicitação de reticulócitos e Coombs direto (negativos) se justifica pois tínhamos uma criança com hemoglobina baixa e baço muito aumentado, tendo-se que afastar uma causa de doença hemolítica. Essa criança não tinha anemia hemolítica e o perfil das bilirrubinas era do tipo colestático. Tinha algumas alterações de provas hepáticas, as quais não eram muito importantes, alfa 1-antitripsina era normal, e o esteatócrito era muito elevado (o que nos faz pensar em fibrose cística e deficiência de ácidos biliares). Não tinha eliminação de antitripsina fecal. Sorologias para hepatite, infecções congênitas e HIV eram negativas. A ecografia abdominal não foi esclarecedora, apesar de mostrar vesícula biliar e vias biliares sem alterações. Ecografia cerebral era normal. Tinha osteopenia nos ossos longos. Cintilografia de vias biliares

era normal, afastando-se o diagnóstico de atresia. Biópsia de medula óssea mostrava células espumosas, sugerindo uma doença de depósito de lipídeo. A triagem para erros inatos do metabolismo foi totalmente normal, incluindo a betaglicosidase e a esfingomielinase, afastando-se o diagnóstico de Gaucher e Nieman-Pick tipo A e B, respectivamente.

Tendo em vista que essa criança não fez dosagem de eletrólitos no suor, não podemos afastar o diagnóstico de fibrose cística. No entanto, pela história, pelos dados do exame físico e pela evolução, apesar de essa criança apresentar pneumopatias, parece não ser esse o diagnóstico. Além disso, a ausência de esplenomegalia reforça essa possibilidade. Em função de todas essas considerações, nos resta o diagnóstico de Nieman-Pick do tipo C. Ela costuma comprometer o fígado, o baço, a medula óssea e os pulmões, como no caso em estudo.

Cerca de 8 dias após a alta hospitalar, tendo sido encaminhada para o ambulatório, essa criança internou na emergência pediátrica com febre alta, diarreia com muco e sangue, tosse, secreção amarelada em vias aéreas. Chamava atenção a disfunção respiratória muito importante e a presença de sangramento. A criança também estava desidratada, anêmica, tinha candidíase oral, leucocitose com desvio à esquerda (35% de bastonados), granulações tóxicas nos neutrófilos, perfil de bilirrubinas aumentadas às custas de bilirrubina direta (é comum que nessas doenças de depósito o perfil de bilirrubinas fique exacerbado quando ocorre uma infecção), alterações de provas de função renal (como ocorre em infecções) e provas de coagulação. Internou na Unidade de Terapia Intensiva com o diagnóstico de broncopneumonia, sepse, coagulação intravascular disseminada e ascite. Ao avaliarmos as radiografias de tórax realizadas durante a primeira internação no HCPA, observamos que no 10º dia de internação apresentava um Rx com infiltrado intersticial, sem focos de consolidação. Essa criança poderia estar apresentando um quadro de pneumonia viral ou a primeira manifestação do infiltrado de Nieman-Pick do tipo C. Três dias depois, o Rx mostrava uma consolidação com broncograma aéreo. Isso coincidiu com o aparecimento de uma tumoração no local de punção da medula óssea e o crescimento de cocos Gram-positivos em aglomerados na hemocultura. Pensou-se em pneumonia

estafilocócica, apesar de não haver pneumatocele ou derrame pleural. Optou-se, então, por trocar o antibiótico para vancomicina em função da hemocultura, a qual recebeu por 11 dias, tendo a criança recebido alta. No final da internação, a criança fez uma investigação de ossos longos e de coluna, pois havia a suspeita de osteopenia, a qual pode ser encontrada nas doenças de depósito. Nesse exame, podemos observar uma concentração das vísceras ocas no centro do abdômen. Isso poderia ocorrer em função do rechaço das vísceras pelo aumento do fígado e do baço, no entanto também poderíamos pensar que essa criança tinha ascite. Cerca de 8 dias após a alta, essa criança retorna ao HCPA, apresentando uma piora progressiva do quadro respiratório, evoluindo para falência respiratória, necessitando de respirador. As consolidações foram aumentando e, nesse momento, já tinha ascite (confirmada por ecografia), cuja punção mostrou ser um transudato. Essa ascite não fazia parte do quadro infeccioso, mas poderia fazer parte do quadro de doenças de depósito tipo Nieman-Pick. O óbito ocorreu em função da pneumonia, CIVD e sepse, o qual pode ter sido causado ser causado pelo *S. aureus*. No entanto, também não podemos esquecer a possibilidade de sepse causada por fungos. Pelo menos no berçário do HCPA, tem-se encontrado uma frequência muito alta de sepse por fungos, devendo ser sempre pensada em recém-nascidos quando não há uma resposta clínica apesar de o esquema antibiótico ser adequado. Essa criança tinha um esquema antibiótico adequado em função da sua história, mas nunca teve uma melhora clínica, continuou sempre piorando. Portanto, não podemos deixar de pensar numa etiologia fúngica, ainda mais que durante esses 40 dias em que ficou em acompanhamento, desde a primeira até a segunda internação, sempre teve candidíase.

Comentários I

No diagnóstico diferencial de atresia de vias biliares, qual o melhor exame: ecografia abdominal ou cintilografia?

Dr. Mauro Bohrer - Segundo a gastroenterologia pediátrica, a cintilografia é que faz o diagnóstico definitivo de atresia de vias biliares. Deve-se fazer a cintilografia somente após a criança ter recebido fenobarbital por 5

dias para não haver nenhuma chance de erro diagnóstico. O que realmente afasta a atresia de vias biliares é a cintilografia. A criança pode ter vias biliares extra-hepáticas presentes na ecografia e a doença ser intra-hepática.

Dra. Cristina Ferreira - A cintilografia não tem 100% de sensibilidade e especificidade. Quando a colestase é muito severa, sendo de causa infecciosa ou não, a cintilografia pode não excretar, mesmo que a criança tenha recebido 5 dias de fenobarbital. O exame diagnóstico de atresia de vias biliares varia de acordo com o hospital, cada lugar tem o seu exame de melhor resultado. Na maioria dos países de primeiro mundo, a biópsia hepática é o melhor exame, com maior número de acertos. A ecografia não adianta muito no diagnóstico de atresia das vias biliares porque as vias biliares do recém-nascido são muito pequenas e não aparecem na ecografia. O fato de não visualizarmos as vias biliares na ecografia não significa que essa criança tem atresia. A visualização da vesícula, a qual pode ser vista ou não em alguns tipos de atresia, também não auxilia no diagnóstico. A ecografia é importante no diagnóstico de colestase neonatal só para o diagnóstico diferencial de cisto de colédoco. No HCPA, o exame que tem maior acerto diagnóstico em relação à atresia de vias biliares é a cintilografia. Na evolução da colestase neonatal é importante o diagnóstico precoce. Crianças operadas até o 2º mês de vida têm uma evolução melhor do que aquelas operadas mais tardiamente. Esse é o único dado que se mostrou realmente significativo em relação à evolução da atresia de vias biliares. Dessa forma, quanto mais precoce a biópsia hepática e o diagnóstico melhor para a evolução da criança.

Dr. Mauro Bohrer - No caso em questão, a criança não chegou a realizar a biópsia hepática pois iniciou com um quadro febril e, nessa circunstância, é menos arriscado realizar uma biópsia de medula óssea do que hepática. Além disso, a biópsia de medula óssea foi bastante sugestiva no que se refere às doenças de depósito, não mais necessitando realizar biópsia hepática.

Dra. Cristina Ferreira - Nos casos em que se quer fazer o diagnóstico diferencial de atresia de vias biliares e a cintilografia não excreta o radiofármaco, se faz colangiografia transoperatória e biópsia cirúrgica, o que é mais

agressivo. Os riscos de se fazer biópsia hepática com agulha em crianças com febre são maiores, mas pode ser feita. Como nesse caso já se sabia que não era atresia de vias biliares, não havia uma urgência para realizar a biópsia hepática, podendo-se aguardar melhores condições do paciente.

Em relação ao esteatócrito apresentado por essa criança (44% de excreção de gordura), é importante salientar que o esteatócrito é um teste de triagem e que, na colestase, a esteatorrêia é variável. Esse exame pode ter sido realizado num momento em que a colestase era muito intensa e por isso a esteatorrêia foi tão significativa.

Dr. Mauro Bohrer - Outra questão que merece ser comentada em relação a esse caso é a icterícia apresentada por essa criança. Há no Brasil uma importante campanha no sentido de estimular o aleitamento materno. No entanto, também é importante salientar que há casos descritos de icterícia relacionada ao aleitamento materno. Isso ocorre porque a criança come pouco nos primeiros dias, tem menor trânsito intestinal, não elimina o mecônio e absorve a bilirrubina do mecônio, aumentando os níveis de bilirrubina no sangue. Tanto que o diagnóstico de icterícia não fisiológica foi estendido até 15-17 mg/dl de bilirrubina. Não são poucos os casos de crianças com icterícia sem investigação adequada em função da possibilidade da icterícia ser causada pelo leite materno. No caso em estudo, a criança já apresentava icterícia desde os 20 dias de vida e a primeira dosagem de bilirrubinas só foi feita aos 50 dias de vida, durante a terceira internação. Em 1996, foi atendida no HCPA uma criança que havia consultado na cidade de Portão por não estar se alimentando. Ao exame, a criança apresentava-se icterica, e a mãe disse que a mesma estava assim desde que recebera alta hospitalar após o nascimento e que lhe disseram que como a criança estava recebendo leite materno isso não tinha importância. No entanto, essa criança apresentava 47 mg/dl de bilirrubina indireta, tinha uma doença hemolítica por incompatibilidade ABO e não estava se alimentando porque já apresentava sintomas de infiltração dos núcleos da base (Kernicterus). Essa é uma doença que não era mais para estar sendo vista, mas que em função da política de alta hospitalar precoce, as crianças estão recebendo alta após 24 horas do

nascimento, sem que se faça o diagnóstico correto de icterícia neonatal. A icterícia fisiológica aparece após 48 horas e as outras causas de icterícia como a relacionada ao leite materno tendem a aparecer mais tardiamente. Nos Estados Unidos, a icterícia é principal causa de reinternação de recém-nascidos. Sendo assim, é importante não só o diagnóstico precoce de atresia de vias biliares, mas também o de Kernicterus. O que tem ocorrido é um relaxamento na investigação e no atendimento de crianças ictericas.

Dr. Elvino Barros - Essa criança aos 17 dias teve uma hemocultura positiva para Gram-positivos e vinha utilizando um esquema antibiótico com gentamicina e ampicilina. Como foi a sensibilidade em relação a esses antibióticos?

Dr. Mauro Bohrer - No HCPA tem-se notado uma progressiva resistência do estafilococos aos antibióticos, de tal maneira que em casos de infecção hospitalar na UTI neonatal obrigatoriamente, vem se utilizando vancomicina. O pior é que a vancomicina é a única droga capaz de ser usada nessa situação, não havendo nenhuma perspectiva de que nos próximos anos surja alguma medicação contra os estafilococos resistentes. Dessa forma, recomenda-se que todos os profissionais lavem as mãos de forma adequada antes e depois do contato com o paciente. Cerca de 50% dos recém-nascidos saem do HCPA, assim como de outros hospitais do mundo, colonizados por *Staphylococcus epidermidis*.

Nos últimos 6 semestres no HCPA, observamos uma progressiva resistência bacteriana do *S. aureus* aos antibióticos. Crianças com menos de 1 mês de idade com quadro clínico de sepse (devemos sempre pensar em *S. aureus*), atendidas na emergência do HCPA, eram internadas no berçário recebendo oxacilina ou cefalotina. Notamos que havia uma resistência dos *S. aureus* adquiridos na comunidade a esses antibióticos. A análise das culturas dessas crianças nos últimos 6 meses mostrou uma sensibilidade do *S. aureus* à oxacilina e cefalotina menor que 60%. Portanto, utilizar essas medicações no tratamento de sepse de crianças com menos de 1 mês de idade é extremamente arriscado.

A criança em discussão tinha mais de 1 mês quando adoeceu, não havendo história do surgimento da infecção após algum procedimen-

to médico. Em função do hemograma normal e do Rx de tórax com infiltrado intersticial sem focos de consolidação, essa criança poderia muito bem estar apresentando uma rinfaringite ou uma pneumonia viral, não necessitando de antibióticos nessas situações. Depois, evoluiu com febre, a qual poderia ser da própria infecção viral, e apresentou um abscesso no local de punção. Como a hemocultura mostrou cocos Gram-positivos em aglomerados, não havia outra escolha senão o uso da vancomicina. O que temos feito é iniciar o tratamento com vancomicina. Caso o germe apresentado pelo paciente esteja entre aqueles 40% sensíveis à oxacilina ou cefalotina, trocamos a medicação. Quanto maior o número de crianças utilizando vancomicina no bercário, pior é a perspectiva quanto à resistência bacteriana. No caso em discussão, não há registro da sensibilidade do agente aos antibióticos. A criança melhorou, restando apenas um infiltrado pulmonar. No entanto, não sabemos se esse infiltrado era devido à doença de Nieman-Pick, o que é raro, assim como também é raro uma criança apresentar Nieman-Pick tipo C, além de falecer tão cedo por essa doença.

Achados anátomo-patológicos

Dra. Luise Meurer – À necropsia, a criança pesava 4,6kg e apresentava uma icterícia muito importante.

O pulmão tinha algumas áreas de aspecto mais hemorrágico e outras com consolidação. Microscopicamente, havia um envolvimento difuso dos pulmões com hemorragia bastante importante, infiltrado inflamatório intersticial e a formação de membranas hialinas, caracterizando um pulmão de choque na fase exsudativa. Nas áreas mais preservadas, identificavam-se macrófagos alveolares contendo um material microvacuolar, provavelmente de natureza lipídica.

O fígado apresentava o dobro do peso esperado para a idade da criança, contendo material lipídico microvacuolar depositado no interior dos hepatócitos e células de Kupffer, acometendo o fígado difusamente.

O cérebro estava edemaciado com um certo achatamento das circunvoluções. Os núcleos da base tinham aspecto amarelado, assim como

o cerebelo. Microscopicamente, alguns dos neurônios dos núcleos da base haviam sofrido cariólise enquanto outros apresentavam um alargamento do corpo neuronal devido à deposição dessa substância lipídica em microvacúolos.

O baço estava muito aumentado de tamanho às custas de uma congestão muito importante e deposição de substância lipídica no interior dos macrófagos.

O intestino delgado tinha suas vilosidades preservadas, apresentando também macrófagos com deposição de substância lipídica.

A medula óssea era um pouco hiper celular para a idade da criança, e também apresentava deposição lipídica no interior dos macrófagos.

Causa mortis: dano alveolar difuso na fase exsudativa, ou seja, pulmão de choque.

Doença básica: A doença de Nieman-Pick não é um diagnóstico feito sob o ponto de vista patológico. Patologicamente, a criança tinha uma doença de acúmulo lipídico com envolvimento predominantemente dos sistemas nervoso e fagocítico-mononuclear. O diagnóstico clínico provável é de Nieman-Pick envolvendo fígado, baço, medula óssea, sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pulmão, coração, coluna e linfonodos. Além disso, se identificou hepatoesplenomegalia, pneumopatia com a formação de membranas multifocais, focos hemorrágicos no baço, bexiga, pulmão e medula óssea, ascite hemorrágica, traqueíte crônica, colestase hepática, nefrose colêmica, edema cerebral e congestão multivisceral.

Comentários II

Dra. Ida Schartz - Essa criança, ao ser examinada pela genética, entrou no protocolo de avaliação de hepatoesplenomegalia e fez, inicialmente, a triagem ampliada para erros inatos do metabolismo e a dosagem de betaglicosidase, esfingomielinase, as quais, juntamente com a biópsia de medula óssea, foram normais. A esfingomielinase sendo normal exclui a doença de Nieman-Pick dos tipos A e B. Sendo assim, essa criança realizou biópsia de pele para a realização do teste de Filipin que é o método diagnóstico para Nieman-Pick do tipo C, o qual foi positivo.

Referências

1. Pentchev PG, Vanier MT, Suzuki K, Patterson MC. Niemann-Pick Disease Type C: A Cellular Cholesterol Lipidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. Vol 2. New York: McGraw-Hill; 1989. p.2625-35.
2. Matalon RK. Lipid Storage Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996, p.370-6.
3. Halamek I, Stevenson D. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: Fanaroff A, Martin R, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Vol 2. Mosby – Year Book, Inc; 1997. p.1345-89.
4. Zinn AB. Inborn Errors of Metabolism. In: Fanaroff A, Martin R, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Vol 2. Mosby – Year Book, Inc; 1997. p.1390-438.
5. Balistreri W. Manifestation of Liver Disease. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996. p.1125-41.
6. French J, Camitta B. The Spleen. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996. p.1438-40.
7. Matalon R. Lipid Storage Disorders. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996 p. 370-7.
8. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. 6th ed. Little Brown and Company; 1996.

Próximo número

O próximo número da Revista HCPA enfocará artigos da área de Hepatologia. A Editora Associada será a Dra. Themis Reverbel da Silveira.

19ª Semana Científica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
30 de agosto a 4 de setembro de 1999

Submissão de trabalhos: *até 15 de junho de 1999*

1998

Centenário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Qualidade em benefício
da saúde e da educação.

A versão completa deste documento é publicada anualmente no primeiro número da *Revista HCPA*. Além disto, as normas para publicação estão disponíveis na Internet, em www.hcpa.ufrgs.br/revista/index, ou no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index

Publicação quadrimestral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1981.

Normas para publicação

Tipos de Colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da *Revista*, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na *Revista*.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo

Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da *Revista*. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões Anátomo-Clínicas.

Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor. Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da *Revista*. Não devem exceder duas laudas.

Submissão de trabalhos

A *Revista HCPA* adota o estilo Vancouver para publicação de artigos. Os artigos submetidos devem ser formatados nesse estilo (conforme *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com

uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da *Revista HCPA*, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A *Revista* aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA

Grupo de Pesquisa
e Pós Graduação

Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Largo Eduardo Zaccaro Faraco

CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brasil

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas.

Página de rosto

As colaborações submetidas à *Revista HCPA* devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

- Título da colaboração, em português e inglês;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem;
- Até cinco unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar como termos os tópicos listados pelo Index Medicus (*MeSH - Medical Subject Headings*).
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter, obrigatoriamente, um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor

uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

Referências

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez.

Tabelas

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente com números arábicos (Tabela 1, Tabela 2, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras e gráficos

Devem ser apresentados em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (Figura 1, Figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo; porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no

texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais:

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da *Revista HCPA* devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: *Declaration of Helsinki*, e *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). Além destes documentos internacionais, deverão ser

seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA. Os editores poderão recusar artigos que contrariem claramente os princípios delineados nestes documentos.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

¹ The full version of this document is published once a year in the first issue of *Revista HCPA*. Information regarding manuscript submission and copies of the complete guidelines can also be obtained from the Internet at www.hcpa.ufrgs.br/revista/index or at Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for manuscript submission

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista*.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors.

Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand Rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de

Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Manuscript submission

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should be formatted following the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Authors will submit four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval

by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 2.5 cm margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA

Grupo de Pesquisa
e Pós-Graduação

Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Largo Eduardo Zaccaro Faraco

CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance.

Face page

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* must include a face page with the following information:

- Title;

- Full name of all authors with credentials and institution of affiliation;

- Up to five key words; the medical subject headings (MeSH) list of *Index Medicus* should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

- Complete address, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion (or Discussion and Conclusions).

References

References should be numbered consecutively in the

order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted..." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Tables

Tables should be numbered consecutively using Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

Figures

Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. Good quality photographs can also be used. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (Figure 1, Figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first

time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the

Declaration of Helsinki and the *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected. In the case of experimental papers, the authors should keep a copy of the written approval by the

Ethics Committee of the institution in which the study was carried out.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Até cinco unitermos;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todos as divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título ou no resumo.

No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.

Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.

As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index

Medicus.

O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.

Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.

Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

REVISTA HCPA

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Up to five key-words;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.
- The text is organized according to the IMRAD style.

- There are no abbreviations in the title or summary.
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.
- Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.
- References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated

according to the Index Medicus.

- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.
- Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.