

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

MARCIA CRISTINA DA SILVA MAGRO

**CISTATINA C E RIFLE: AVANÇOS NA AVALIAÇÃO DA
FUNÇÃO RENAL EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDÍACA**

**SÃO PAULO
2007**

MARCIA CRISTINA DA SILVA MAGRO

**CISTATINA C E RIFLE: AVANÇOS NA AVALIAÇÃO DA
FUNÇÃO RENAL EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDÍACA**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-graduação da Escola de
Enfermagem da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Enfermagem.**

Área de concentração:Saúde do Adulto

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

**SÃO PAULO
2007**

DEDICATÓRIA

A meu marido Paulo Percio Mota Magro, por todo carinho e contribuição na concretização deste estudo e a meu filho Philippe da Silva Magro, pela sua luz e sorriso expressos em cada gesto durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela luz e força para superar dificuldades e barreiras.

À Prof^a Livre-Docente Maria de Fátima Fernandes Vátimo, pela orientação e incentivos prestados em tantos anos de estudo.

À FAPESP, pela contribuição financeira para o desenvolvimento dessa pesquisa.

À Enfermeira Diretora Maria Aparecida Batistão Gonçalves e à Enfermeira-Chefe Marcia Cossermelli C. B. Dias, que viabilizaram condições para a concretização desta pesquisa.

À Auxiliar de Enfermagem Ivete Alves Lima, pela colaboração durante a coleta dos dados e pelo incentivo em tantos momentos difíceis vivenciados.

À Enfermeira responsável pelo Grupo da Dor (InCor) Magda Aparecida dos Santos Silva, pela contribuição e apoio durante o percurso deste estudo.

A todos os Enfermeiros das UTIs cirúrgicas I e II, pela contribuição prestada na realização deste trabalho.

Ao Dr. Nairo M. Sumita (Diretor Técnico do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do HC da FMUSP), pela viabilização das dosagens laboratoriais.

À Letícia Aparecida Lopes Neri, responsável pela dosagem da Cistatina C.

À Dr^a Célia Maria Strunz (Chefe do Laboratório de Análise Clínicas do InCor), pelo suporte técnico e disponibilização do laboratório durante a coleta de dados.

Aos pacientes que contribuíram com sua participação no estudo.
A todos que, de alguma forma, demonstraram o desejo do sucesso deste
estudo.

Magro, MC da S - CISTATINA C E RIFLE: AVANÇOS NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA. Tese (doutorado). São Paulo. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem. 2007, p 77.

RESUMO

A prevalência de LRA no pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca varia em torno de 5% a 31%, dependendo da população estudada e do critério adotado para sua definição. Os objetivos deste estudo foram classificar a função renal de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, utilizando o sistema classificador RIFLE (*R*=*"risk"*, *I*=*"injury"*, *F*=*"failure"*, *L*= *"loss"* e *E*=*"end-stage"*) e avaliar o desempenho discriminatório de um marcador de taxa de filtração glomerular, a Cistatina C (CC). A amostra compôs-se de 121 pacientes, sem história de lesão renal prévia, acompanhados nas 24 , 48 e 72 horas. Os desfechos considerados foram alta ou óbito no PO. O RIFLE foi utilizado para comparação com demais variáveis, bem como dois de seus componentes, a creatinina plasmática e o *clearance* de creatinina. As categorias "R", "I" e "F" do RIFLE foram consideradas como LRA. A idade média dos pacientes foi de 50 anos, com 61,2% de sexo masculino, 38,8% de sexo feminino e predomínio da raça branca (92%). A cirurgia valvar foi a mais realizada (48,8%), seguida de 43,8% de revascularização do miocárdio e 7,4% de cirurgias combinadas, sendo que em 78% dos pacientes foi adotada a circulação extracorpórea com duração máxima de 120 minutos. A grande maioria (97,5%) dos pacientes obteve alta hospitalar. A LRA ocorreu em 78,5% pelo critério RIFLE. Quanto à CC, constatou-se relação de seus níveis com a piora da função renal vista pelo RIFLE nos períodos estudados. A CC apresentou maior sensibilidade e especificidade do que a Creatinina (Cr) para sinalização de piora da função renal com área sob a curva (0,67 vs 0,62). O estudo confirmou melhor desempenho da CC para detecção de LRA do que a Cr em PO da cirurgia cardíaca.

Descritores: insuficiência renal aguda; biomarcador biológico; pós-operatório.

Magro, MC da S - CYSTATIN C AND RIFLE: ADVANCES IN ASSESSMENT OF THE RENAL FUNCTION IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF CARDIAC SURGERY. Thesis (PhD's degree). Sao Paulo. University of Sao Paulo. 2007, p 75.

ABSTRACT

The prevalence of acute kidney injury (AKI) in the postoperative period of cardiac surgery ranges from 5 to 31%, depending on the population studied and the criteria used for its definition. The objectives of this study were to classify the renal function of the patients in the postoperative period of cardiac surgery according to the RIFLE classification (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss and **E**nd-stage) and to assess the discriminating power of a glomerular filtration rate marker, the Cystatin C (CC). The sample was composed by 121 patients, with no kidney failure history, who were followed up 24, 48 and 72 hours after surgery. The outcome considered were hospital discharge or death. RIFLE was used as basis to compare the other variables, as well as two of its components: the Serum Creatinine (Cr) and the Creatinine Clearance. Patients classified as "R", "I" and "F" were considered with AKI. The mean age of the patients was 50 years, with 61.2% of males, 38.8% of females and a preponderance of Caucasians (92%). The valve surgery was the most performed surgery (48.8%), followed by 43.8% of myocardial revascularization and 7.4% of combined surgery. In 78% of the cases, a coronary artery bypass grafting was adopted and lasted 120 minutes time or less. The great majority (97.5%) of the patients were discharged from hospital. The AKI occurred in 78.5% of the sample using the RIFLE criteria. Regarding the CC, it was noticed a relationship between its levels and the worsening of the renal function, according to RIFLE, in the studied period. The CC presented a higher sensibility and specificity than Cr to signal the worsening of the renal function (area under the curve 0.67 vs. 0,62). The study confirmed a better performance of the CC than the Cr marker to detect AKI in the postoperative period of cardiac surgery.

Descriptors: acute renal failure; biological biomarker; postoperative period.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral.....	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
3 MÉTODO E CASUÍSTICA	26
3.1 Tipo de Estudo	26
3.2 Local	26
3.3 Casuística.....	26
3.4 Critérios de exclusão	27
3.5 Operacionalização da coleta de dados	27
3.5.1 <i>Clearance</i> de Creatinina (Clcr)	29
3.5.2 Creatinina (Cr) plasmática	30
3.5.3 Cistatina C	30
3.6 Análise Estatística	30
3.7 Custos	31
4 RESULTADOS	33
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	56
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	73
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO	75

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal, mesmo em casos agudos, inicia-se “silenciosamente”. Uma série de eventos fisiopatológicos ocorre entre o insulto e a manifestação clínica da lesão renal aguda (LRA). Muitas vezes, os testes clássicos de função renal são características regulatórias renais pouco sensíveis, tardias e nenhum até o momento tem a capacidade de classificar a disfunção em estágios de gravidade. Por esse motivo, o estudo e o emprego de parâmetros bioquímicos e classificatórios suficientemente sensíveis que detectem estágios iniciais e acompanhem a evolução da função renal têm se tornado cada vez mais freqüentes. Somado a isso, a alta mortalidade relacionada à LRA, resistente ao avanço tecnológico no tratamento, provavelmente só será desestabilizada com medidas preventivas derivadas de procedimentos diagnósticos mais precisos e precoces da síndrome.

A LRA está entre uma das mais graves complicações médico-hospitalares; sua incidência em pacientes de UTI varia de 1% a 25%, dependendo da população estudada e do critério usado para sua definição ^(1,2).

Nas últimas décadas, a taxa de mortalidade tem permanecido elevada, podendo atingir de 28% a 90% ^(3,4), a despeito de avanços expressivos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e na tecnologia dialítica ⁽²⁾. Uma das razões para essa variação pode ser a ausência de uma definição consensual e de uniformização do sistema de classificação da LRA ⁽⁵⁾.

Quando se conceitua LRA de forma ampla, são considerados casos com pequenas elevações agudas de Creatinina plasmática que podem estar presentes em cerca de 25% dos pacientes internados em UTIs. Ao se considerar apenas os pacientes com formas graves, que necessitam de tratamento dialítico, a quase totalidade é tratada em UTI ⁽⁶⁾. Um dos fatores responsáveis pela elevada ocorrência da LRA é o crescimento do uso das

drogas nefrotóxicas ⁽⁷⁾, entre as freqüentemente citadas, como nefrotóxicas, destacam-se os aminoglicosídeos, os radiocontrastes e, mais recentemente, a polimixina B ⁽⁸⁾.

Classicamente, a LRA é definida como uma síndrome caracterizada pelo rápido declínio da taxa de filtração glomerular e retenção de produtos nitrogenados (uréia e Creatinina plasmáticas). Com freqüência, a redução da taxa de filtração glomerular consiste na incapacidade de manter os equilíbrios ácido-base e hidroeletrólíticos. Em cerca de dois terços dos casos, os pacientes com LRA desenvolvem oligúria (débito urinário $\leq 400\text{m}\lambda/\text{dia}$), que é o primeiro dado clínico a sugerir a síndrome. Este limite corresponde ao volume mínimo necessário à excreção diária de solutos, como a uréia, o sódio e o potássio plasmáticos ⁽⁹⁾.

A LRA pode ser desencadeada por várias doenças e seu diagnóstico diferencial exige uma abordagem terapêutica dirigida. Didaticamente, as causas da LRA podem ser divididas em pré-renal, renal e pós-renal ⁽¹⁰⁾.

As causas pré-renais são responsáveis pela forma mais prevalente de LRA. O rim, por suas próprias características e condições fisiológicas, mantém o fluxo intracapilar e a filtração glomerular estáveis, mesmo em situações de alterações hemodinâmicas sistêmicas (mecanismo de auto-regulação) ⁽¹¹⁾. Quando a hipoperfusão renal é grave, esse mecanismo pode ser comprometido ocasionando redução abrupta da filtração glomerular. A correção rápida da hipoperfusão pode consistir em reversão da LRA. Entretanto, a manutenção prolongada do baixo fluxo renal pode levar à necrose tubular aguda (causa renal de LRA) ⁽¹²⁾.

A LRA renal é, também, denominada intrínseca ou parenquimatosa. É habitual ser caracterizada pela perda quase total da função renal e exige tratamento em ambiente hospitalar, muitas vezes de natureza intensiva, com o uso de métodos dialíticos. Apesar dessa característica, é considerada potencialmente reversível se tratada precoce e adequadamente. A alta letalidade é devida predominantemente a existência de co-morbidades e complicações graves, como os sangramentos e infecções que podem evoluir

para septicemias ⁽¹⁰⁾. Destaque-se que, nos casos dialíticos, as infecções estão freqüentemente relacionadas ao acesso venoso central.

A LRA pós-renal está relacionada com a obstrução urinária por causas diversas, entre elas, a presença de cálculos ou crescimento tumoral. São menos freqüentes em torno de 2% a 4% entre todas as causas e podem aumentar para 10% em faixas etárias mais avançadas ^(13,14). Esta categoria de LRA é potencialmente reversível, caso seja realizada a desobstrução precoce das vias urinárias. Por outro lado, a recuperação pode ser mais difícil ou evoluir para necrose tubular aguda (NTA) se a duração do processo for muito longa ⁽¹⁰⁾.

Estudos epidemiológicos sugerem que pacientes de risco para LRA com maior mortalidade são os idosos ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ (maior que 60 anos de idade), os homens ^(2,15,19-26), os pacientes com quadros infecciosos ^(16-18,20,21,23,25), com doenças crônicas preexistentes ^(1,2,15,27-29), com falência cardiovascular e respiratória ^(1,2,15,17,24,28), em ventilação mecânica ^(2,16,20,21,26,30,31) e pacientes que necessitam de drogas vasoativas ^(20,27,30).

A LRA também é uma complicação associada com freqüência a procedimentos cirúrgicos e acaba determinando um pior prognóstico. Nesse contexto, ocorre em torno de 18% a 47% dos casos ^(9,32) e contribui para uma taxa de mortalidade de 40% a 100% ⁽³³⁾.

Após as cirurgias cardíacas, a LRA apresenta prevalência de 5% a 31% dependendo do critério usado para sua definição. Sua etiologia é multifatorial, porém está freqüentemente associada à isquemia renal (baixo desempenho cardíaco, doença aterosclerótica das artérias renais e/ou prolongada hipoxemia ⁽⁹⁾ e reduzida reserva renal ⁽³⁴⁾). O componente fisiopatológico inflamatório também deve ser considerado, haja vista o efeito desencadeado pelo suporte circulatório artificial utilizado em alguns procedimentos dessa ordem.

A LRA pós-renal também é citada como causa pós-cirúrgica, porém, com menor prevalência. A ocorrência de LRA após as cirurgias cardíacas contribui bastante para a elevação da mortalidade ^(2,35).

Após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), as LRAs apresentam prevalência de 35%. Dentre estas, 1,5% necessitam de suporte dialítico ⁽³⁶⁾.

A CEC utilizada em cirurgia cardíaca pode determinar uma série de modificações fisiológicas. O contato do sangue com a superfície da membrana do filtro desencadeia resposta inflamatória generalizada por meio de ativação de sistema proteolítico que promove modificações hemodinâmicas importantes, podendo chegar até a quadros graves de vasoplegia.

A isquemia prolongada, a hipotermia, a perda do diferencial de pressão com o sistema não-pulsátil da CEC e as alterações da coagulação sangüínea são outros fatores envolvidos com a ocorrência da LRA pós-operatória ⁽³⁷⁾.

Após cirurgia cardíaca, a taxa de mortalidade varia entre 2 e 8% ⁽³⁸⁾. O risco de mortalidade, entretanto, aumenta exponencialmente entre pacientes que desenvolvem LRA no pós-operatório, quando essa taxa de mortalidade pode chegar aos 60% ^(39,40). Em casos de LRA dialítica, a modalidade pós-operatória é considerada um fator de risco independente para morte ⁽²⁾. Múltiplas tentativas de intervenções terapêuticas têm falhado na tentativa de atenuar a falência renal ou a sobrevida pós-operatória.

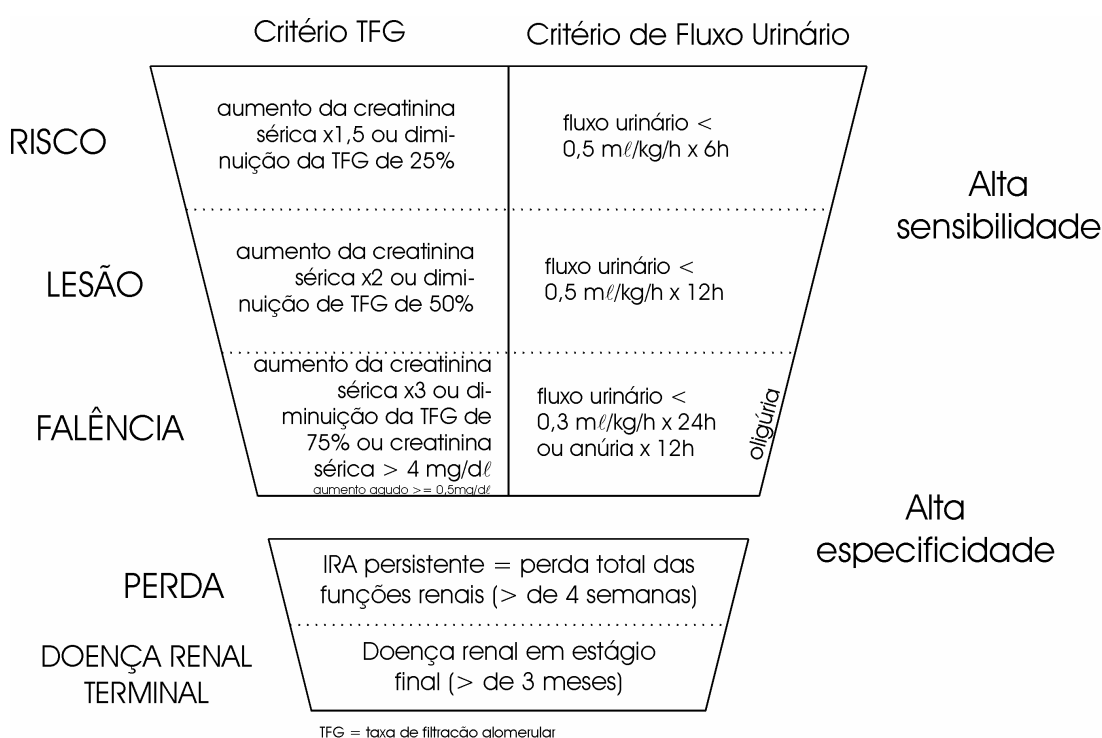
Diversos aspectos estão relacionados com a inoperância no controle da LRA. Há que se sublinhar o avanço no entendimento de sua fisiopatologia advindo preferencialmente de modelos experimentais. Visto por esse lado, um ambiente longe da clínica, é significativo o sucesso vivenciado quando as medidas de prevenção são estabelecidas de modo precoce, ou seja, imediatamente antes ou logo após o insulto.

Contudo, como já mencionado, a LRA pós-cirúrgica é multifatorial e com freqüência ocorre na existência de outras co-morbidades. Modelos experimentais que possam trazer resultados mais consistentes, aplicáveis e que permitam a reprodução desse cenário ainda não estão disponíveis.

Dentre os fatores clínicos que limitam as intervenções preventivas na LRA dois se destacam: a ausência de mecanismo classificador da doença

que permita gerenciar o grau de disfunção e a disponibilidade de biomarcadores mais exatos e precoces ⁽⁴¹⁾.

Nesse cenário conflituoso, em maio de 2002, foi sugerida uma proposta de classificação da disfunção renal denominada RIFLE (*R*= "risk", *I*= "injury", *F*= "failure", *L*= "loss" e *E*= "end-stage"). O RIFLE propõe-se a categorizar e estratificar a função renal utilizando-se a taxa de filtração glomerular (TFG), a Creatinina plasmática e o fluxo urinário. Dessa forma, os pacientes são classificados em três categorias: risco, lesão e falência. Existem ainda outras duas categorias consideradas desfechos: perda da função renal e doença renal em estágio final ⁽⁵⁾. A Figura 1 descreve a classificação:



Adaptado Critical Care 2004, 8 R204-R212

Figura 1 – Classificação RIFLE

Em síntese, a classificação RIFLE reforçou o poder discriminatório da Creatinina e deu autonomia para o fluxo urinário na avaliação da função renal. Pelo RIFLE, o paciente é classificado em uma das categorias, conforme os critérios taxa de filtração glomerular e fluxo urinário (Figura 1), ou ainda, em ambos. Além disso, a associação desses critérios confere

maior poder diagnóstico e estratificador do grau de acometimento renal do que aquele proporcionado pela interpretação de um marcador isoladamente.

O outro fator dificultador para o controle da LRA está relacionado à ausência de um biomarcador ideal. Biomarcadores são ferramentas importantes que podem fornecer informações necessárias, sobretudo, quando utilizados concomitantemente com outros dados clínicos e laboratoriais ^(42,43). Eles devem ser capazes de medir e avaliar de modo objetivo os processos biológicos normais e patogênicos, assim como a resposta farmacológica para uma determinada intervenção terapêutica ⁽⁴³⁾.

Embora exista uma elevada diversidade de biomarcadores de função renal, o parâmetro laboratorial mais utilizado para seu diagnóstico na clínica ainda é a concentração plasmática da Creatinina. Contudo, ela é pouco sensível para a detecção de reduções moderadas na função renal, uma vez que se eleva de forma inequívoca quando o ritmo de filtração glomerular é inferior a 50% do normal ^(10,44). Além disso, fatores não relacionados diretamente com a função renal como a idade, o sexo, a raça e a massa muscular podem alterá-la e fragilizar sua especificidade ⁽⁴⁵⁾.

A Creatinina tem sido medida ao longo dos últimos cem anos em laboratórios clínicos ou bioquímicos ^(46,47) e amplamente interpretada como uma medida da TFG. É produzida pelos músculos de forma constante e eliminada principalmente pelo glomérulo, sendo, portanto, um marcador da TFG. Alterações em seu metabolismo e interferências metodológicas em sua avaliação podem ter profundo impacto em sua concentração plasmática ⁽⁴⁷⁾.

Além dela, outros marcadores como a uréia plasmática, o *Clearance* de Creatinina, a fração de excreção de sódio (FeNa) e o sedimento urinário também compõem o cenário na tentativa de se quantificar a função renal ou diagnosticar a lesão.

O *Clearance* de Creatinina reflete com bastante aproximação a TFG e representa a quantidade removida do plasma de uma substância dividida pela concentração plasmática sob um determinado tempo de medida. Corresponde ao volume do plasma que pode ser depurado de certa substância em uma unidade de tempo. Embora o *Clearance* de Creatinina

seja um exame relativamente prático, apresenta algumas desvantagens que limitam sua acurácia, principalmente relacionadas à coleta urinária. O fato reforça o uso da concentração plasmática da Creatinina como o marcador mais utilizado rotineiramente ⁽⁴⁸⁾.

A uréia foi um dos primeiros marcadores usados para medir a TFG ⁽⁴⁹⁾. Entretanto, apresenta poucos atributos de um marcador ideal e tem se mostrado como medidor pobre da TFG ⁽⁵⁰⁾. A produção de uréia é variável e é bastante dependente da quantidade de proteína ingerida. Ela é filtrada livremente nos glomérulos. Contudo, pode ser prontamente reabsorvida e a quantidade da reabsorção tubular é variável. Seu nível plasmático pode ser afetado por um grande número de fatores nem sempre relacionados às alterações na taxa de filtração glomerular, como ocorre para a creatinina ^(51,52).

A FeNa representa o índice de maior distinção das duas maiores causas de IRA pré-renal e necrose tubular aguda (NTA), pois avalia de forma mais precisa o manuseio do sódio renal e não se altera em decorrência das variações de absorção da água. Valores abaixo de 1% sugerem causa pré-renal. No entanto, em comparação, valores acima de 1% indicam IRA isquêmica ou nefrotóxica ^(53,54). A FeNa é considerada preferencialmente um marcador de função tubular e é obtida pela relação entre sódio urinário, sódio plasmático e Creatininas plasmática e urinária .

O sedimento urinário é um exame microscópico que não oferece condições para avaliação da função renal, porém pode indicar a presença de nefropatia e, muitas vezes, a natureza e a extensão das lesões. Normalmente, um pequeno número de células e outros elementos formados podem ser detectados na urina. Na presença de uma enfermidade, o número desses elementos pode estar aumentado ⁽⁴⁸⁾.

Com freqüência uma lesão histológica pode se manifestar por meio da análise do sedimento urinário sob a forma de aumento na contagem de células epiteliais, ou ainda, na inclusão de cilindros. Seu aparecimento no sedimento urinário é uma constante nas lesões tubulares e, por isso, esse

material deve ser examinado para detecção precoce desse tipo de lesão ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

A indisponibilidade de biomarcadores precoces para LRA, como já comentado, contribui para a baixa assertividade na indicação das terapias. A vantagem de se obter dados mais precisos e específicos relacionados à real situação funcional pode representar uma estratégia diagnóstica consistente para a redução da mortalidade por afecções renais que não mostraram vulnerabilidade mesmo com medidas de resgate e substituição de função tão arrojadas, como as usadas atualmente. Um substituto da Creatinina que refletisse melhor a TFG, porém, com maior precisão e precocidade, seria um avanço concreto. A Cistatina C é a hipótese deste estudo.

Em 1961, Butler e Flynn ⁽⁵⁸⁾ descreveram a presença na urina de uma proteína denominada *post-gama globulina* em pacientes com proteinúria. A presença da mesma proteína no plasma, na urina, no líquido cefalorraquiano, líquidos ascítico e pleural foi demonstrada por Hochwald e Thorbecke ⁽⁵⁹⁾ que a denominaram *g-trace*, sendo posteriormente designada como Cistatina C ^(60,61).

A Cistatina C é uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular (13kDa), pertencente à família das cisteinoproteases, que são enzimas proteolíticas envolvidas em uma série de processos patológicos, tais como: a inflamação, as doenças neurológicas, a invasão tumoral e a formação de metástases.

A Cistatina C consiste de 120 aminoácidos e é produzida por todas as células nucleadas. Mesmo em condições inflamatórias, sua taxa de produção freqüentemente permanece inalterada ^(62,63) e está presente em diversos fluidos biológicos (soro, líquido seminal, líquido cefalorraquidiano).

Ela é livremente filtrada pelos glomérulos renais em razão de seu baixo peso molecular, sendo, a seguir, quase que totalmente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais. Seu baixo peso molecular, carga positiva e pH fisiológico permitem sua passagem através do filtrado glomerular, entretanto é reabsorvida e catabolizada nos túbulos proximais, fato que explica seu baixo nível na urina normal ⁽⁶⁴⁾. Ela não sofre

interferência de outras proteínas de baixo peso molecular, tais como: a RBP (proteína ligada ao retinol) e a β_2 microglobulina, que também são utilizadas para avaliação da capacidade de filtração glomerular em vigência de processos de desnutrição grave, inflamatórios e infecciosos⁽⁶⁴⁾.

A quantidade de Cistatina C produzida pelo organismo é constante, o que faz com que sua concentração periférica dependa exclusivamente do ritmo de filtração glomerular. Estes dados animadores reforçaram a hipótese de que a Cistatina C seria um marcador endógeno de filtração glomerular muito mais sensível que a Creatinina, oferecendo vantagens inclusive quando comparada ao *Clearance* de Creatinina. Estudos em pacientes transplantados e pacientes hepatopatas também já reforçaram sua eficácia diferenciada⁽⁶⁵⁾.

A aplicabilidade de um teste com essas propriedades é indiscutível em pacientes com risco para lesão renal, como por exemplo, os pacientes de terapia intensiva, por representar alternativas de identificação e intervenção precoces para resgate da função renal.

A evolução das Unidades de Terapia Intensiva trouxe implicações, especialmente, no que tange à natureza, a epidemiologia e o controle da LRA^(66,67). Se por um lado o progresso tecnológico representou melhor prognóstico para alguns pacientes, o que era inimaginável há alguns anos, por outro lado, a esses avanços adicionou-se um aumento desproporcional nos custos e complicações dos pacientes⁽⁶⁸⁾.

Dentre esses avanços, destacam-se as terapias de reposição renal que falharam na atenuação da taxa de mortalidade da LRA nos últimos 30 anos⁽⁶⁹⁾, reafirmando que as benesses no controle da LRA dependem de uma medida diagnóstica que permita o conhecimento precoce da existência e da extensão da lesão.

Em estudo anterior a este⁽⁷⁰⁾ foram investigados alguns biomarcadores da função renal em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, como a α -glutathione-S-transferase, a uréia, a Creatinina, o sódio e o potássio plasmáticos, a FeNa, o *Clearance* de Creatinina e o sedimento urinário no sentido de se identificar o desempenho diagnóstico

daqueles testes laboratoriais. O *Clearance* de Creatinina já confirmado como bom fator diagnóstico. A α -glutathione-S-transferase também mostrou bom poder diagnóstico, porém não se confirmou como bom preditor de LRA.

Algumas questões suscitaram da análise daqueles dados e estimularam a idealização deste novo projeto.

É de amplo conhecimento que a Creatinina é o marcador utilizado universalmente para detecção de LRA. Muito se tem dito sobre suas limitações, imprecisão e “bias” relacionado à sinalização da disfunção renal⁽⁷¹⁾. Além disso, o conceito de LRA envolvendo esse marcador varia entre os estudos, sendo esse um dos principais fatores limitantes para a comparação dos níveis de agressão renal entre os mais diversos ambientes hospitalares.

Recentemente surgiu a proposta RIFLE, como veículo de sinalização e padronização de estágios de acometimento renal, facilitando a individualização do tratamento.

O advento dessa proposta permitiu a consensualização do conceito de LRA. Entretanto, diferente das propostas até então suscitadas em relação à determinação diagnóstica da LRA onde, geralmente, é adotado um único biomarcador para sinalização da lesão, ela reúne uma tríade de variáveis (*Clearance* de Creatinina, Creatinina plasmática, fluxo urinário) que evidencia o grau de lesão renal.

Apesar desse avanço, a ausência de um biomarcador que possa indicar não apenas a lesão, mas também o local do insulto ainda incomoda. Daí, a relevante e constante busca por um biomarcador endógeno com propriedades específicas que permitam alcançar essa meta e ainda seja pouco ou nada sensível às variações como aquelas relacionadas à estabilidade e a interferência de outras substâncias como a bilirrubina, hemoglobina, glicose, entre outras.

Dessa forma, este estudo procurará destacar o comportamento da Cistatina C na busca diagnóstica da lesão renal, avaliando seu desempenho e aplicação clínica relacionados à sinalização precoce e do insulto renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca, utilizando o sistema classificador RIFLE.

Ressaltando que a ocorrência da LRA pós-operatória ainda frustrará a boa evolução desses pacientes.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

3 Realizar a classificação e acompanhamento da função renal de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

2.2 Objetivos específicos

3 Caracterizar a função renal pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por meio do critério RIFLE, da Creatinina plasmática, do *Clearance* de Creatinina e da Cistatina C.

3 Classificar o perfil evolutivo da função renal de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, utilizando-se a classificação RIFLE.

3 Verificar o perfil evolutivo da função renal de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, utilizando-se a Cistatina C, Creatinina e o *Clearance* de Creatinina.

3 Avaliar o poder discriminatório para disfunção renal da Cistatina C em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

MÉTODO E CASUÍSTICA

3 MÉTODO E CASUÍSTICA

3.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico, longitudinal, de abordagem quantitativa.

3.2 Local

Esse estudo foi desenvolvido em um Hospital Público do Estado de São Paulo especializado em Cardiologia ligado à uma Instituição Pública de ensino, pesquisa e assistência, nas UTIs cirúrgicas I e II.

3.3 Casuística

A amostra desse estudo constituiu-se de pacientes (n=121) em pós-operatório de cirurgia cardíaca, acompanhados nas primeiras 24 horas, 48 horas e 72 horas de hospitalização na UTI. O desfecho do estudo consistiu nas situações de alta hospitalar e óbito. A coleta de dados compreendeu o período de fevereiro a julho de 2006.

3.4 Critérios de exclusão

- Idade menor que 19 anos e maior que 65 anos;
- História prévia de lesão renal;
- Uso de corticóide;
- Portador de doenças malignas;
- Portador de doença da tireóide.

3.5 Operacionalização da coleta de dados

O projeto do estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética do Instituto do Coração/HCFMUSP e da Comissão de Ética do Laboratório de Bioquímica do HCFMUSP.

Os pacientes e/ou os familiares foram informados quanto à finalidade do estudo e de sua importância. Foi então obtida a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido da pesquisa que autorizou a obtenção dos dados do prontuário do paciente.

A seleção dos pacientes foi realizada no pré-operatório baseada nos registros do prontuário, observando-se a existência de qualquer aspecto que pudesse excluir o paciente do estudo. A partir dessa avaliação, o acompanhamento foi iniciado.

O registro de resultados de exames incluiu o pré-operatório, 24 horas (POI), 48 horas (1° PO) e 72 horas de pós-operatório (2° PO). Foram definidos como desfecho a alta hospitalar ou o óbito do paciente.

As variáveis laboratoriais estudadas foram a Creatinina plasmática, o *Clearance* de Creatinina (estimado) e a Cistatina C plasmática.

A dosagem da Cistatina C foi realizada no Laboratório de Bioquímica do HCFMUSP e a Creatinina plasmática no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração.

Os exames laboratoriais, coletados do cateter venoso central, dispositivo presente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, seguiram o protocolo de coletas adotadas nesta Instituição. A mensuração da Cistatina C foi realizada com o plasma colhido para os demais testes.

O registro dos resultados dos testes plasmáticos de Creatinina e Cistatina C iniciou-se logo após a avaliação inicial e continuou nos períodos descritos, bem como foi feito o cálculo do *Clearance* de Creatinina estimado até o 2º PO.

A coleta de dados ocorreu por meio do preenchimento de um instrumento constituído de questões relativas à identificação do paciente, história clínica, evolução e parâmetros laboratoriais (ANEXO A).

A definição de LRA foi realizada com base na classificação RIFLE (risco, lesão, falência, perda da função e lesão renal em estágio final), considerando-se com a síndrome todos os pacientes classificados desde o estágio Risco. O RIFLE considera os valores da Creatinina plasmática, do *Clearance* de Creatinina e fluxo urinário. Ressalta-se que o estágio de Risco já inclui alterações em pelo menos um desses, conforme representação esquemática (Figura 2):

	Critério TFG	Critério fluxo urinário
Risco	aumento de 50% na Creatinina sérica ou diminuição da TFG de 25%	< 0,5 mL/kg/h em 6 horas
Lesão	aumento de 100% na Creatinina sérica ou diminuição da TFG de 50%	< 0,5 mL/kg/h em 12 horas
Falência	aumento de 200% na Creatinina sérica ou diminuição da TFG de 75% ou Creatinina sérica > 4mg/dL (aumento agudo \geq 0,5 mg/dL)	< 0,3 mL/kg/h em 24 horas ou anúria em 12 horas
Perda	LRA persistente = perda total das funções renais (> de 4 semanas)	
ESKD	doença renal em estágio final (> de 3 meses)	

TFG = taxa de filtração glomerular
ESKD = doença renal em estágio final

Adaptado do Ann Thorac Surg 2006;81:542-6

Figura 2 – Representação da Classificação RIFLE

OBS: o resultado da classificação RIFLE é obtido considerando-se o pior valor apresentado por qualquer um desses critérios.

3.5.1 Clearance de Creatinina (Clcr)

O Clearance de Creatinina foi obtido por meio da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (Equação simplificada do MDRD), conforme demonstrado, a seguir:

$$FG = 186 \cdot (\text{Crpl})^{-1,154} \cdot (\text{idade})^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ se mulher}) \cdot (1,210 \text{ se negro}),$$

onde:

FG = filtração glomerular, dada em $\text{m}\lambda/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Crpl = Creatinina plasmática, dada em $\text{mg}/\text{d}\lambda$

A fórmula derivada do MDRD é a recomendada pelo Dialysis Outcomes Quality Initiative (**DOQI**) da *National Kidney Foundation*. A equação permite o ajuste da função renal de acordo com a área de superfície corporal e sua versão simplificada necessita apenas de dados relacionados à idade, sexo e raça, além da Creatinina plasmática.

No Brasil, dada a miscigenação racial, a definição da raça (necessária para a aplicação desta fórmula) pode ser um fator limitante em sua aplicação, embora alguns estudos demonstrem vantagem da fórmula do MDRD em relação à fórmula de Cockcroft-Gault ⁽⁴⁵⁾.

Visto o exposto, foi então utilizada a classificação racial adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), onde negro é quem se autodeclara “preto” ou “pardo”.

3.5.2 Creatinina (Cr) plasmática

Os níveis plasmáticos de referência de normalidade da Creatinina adotados neste estudo variaram de 0,8 a 1,4mg/dL, conforme padronizados na Instituição em questão. Os valores foram obtidos por meio do método colorimétrico (Jaffé).

3.5.3 Cistatina C

O nível sérico da Cistatina C foi obtido por meio da técnica de imunonefelometria (Dade Behring). Após a coleta, a amostra foi armazenada a -20°C e sua dosagem foi realizada depois da coleta do material de todos os pacientes incluídos no estudo.

A dosagem da Cistatina C foi realizada, utilizando-se kit específico da Dade Behring representado pelo “*Behring nephelometer 100 system analyzer (BNA)*”, desenvolvido por Behringwerke Diagnostica, Marburg, Germany. Cada kit continha 120 poços e as amostras foram analisadas em duplicata. Trata-se de um teste totalmente automático, específico, rápido (a reação do teste ocorre em 6 minutos). A Cistatina C é considerada uma proteína estável no soro, podendo ser armazenada a 4°C ou congelada durante semanas ou meses sem perda apreciável em sua concentração ⁽⁷²⁾.

3.6 Análise Estatística

Os padrões de normalidade, risco e lesão foram definidos utilizando-se o RIFLE, a creatinina plasmática e o *Clearance* de Creatinina. O primeiro critério classificou cada paciente como normal, em risco, com lesão renal, ou com falência renal. Para viabilizar a análise, os pacientes das categorias risco, lesão ou falência renal foram classificados como “lesão,” contrastando

com os pacientes normais. O padrão “creatinina” também foi usado para as comparações de normalidade e lesão. Foram considerados “lesão” valores maiores de 1,4 mg/dl de creatinina plasmática. O *Clearance* de creatinina dividiu os pacientes como normais ou com lesão. Pacientes que apresentavam $\text{Clcr} > 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ foram considerados normais e para a lesão foram considerados os valores abaixo ou iguais a $80 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

O teste não-paramétrico de Kruskal foi utilizado para comparação de médias em diferentes grupos. Este teste avaliou a hipótese de que as médias em distintos grupos eram iguais (hipótese nula), contra a hipótese de que pelo menos uma delas era diferente (hipótese alternativa). A hipótese nula foi rejeitada quando o valor-p foi menor que 0,05.

A curva ROC foi construída a partir dos cálculos da sensibilidade e da especificidade. A sensibilidade representa a probabilidade (ou taxa, se em %) de verdadeiros-positivos e a especificidade e a taxa de verdadeiros-negativos. Desta forma, a taxa de falsos-positivos é 1-especificidade (ou 100-taxa de especificidade). O ideal é que a taxa de verdadeiros-positivos seja alta e a de falsos-positivos seja baixa.

3.7 Custos

O estudo recebeu auxílio integral de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

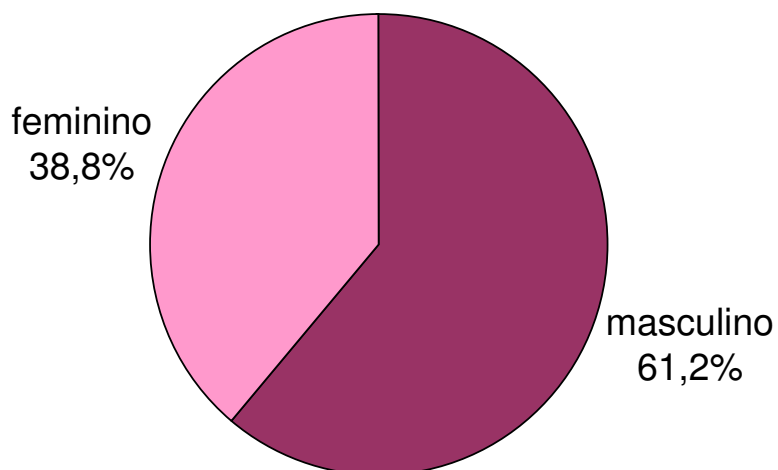


Figura 3 – Distribuição da amostra do estudo de acordo com o sexo.
Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A figura acima demonstra que a maioria da amostra estudada (61,2%) era do sexo masculino e apenas 38,8% do sexo feminino.

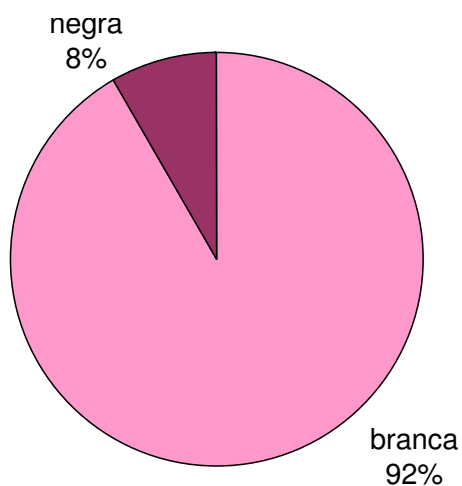


Figura 4 – Distribuição da amostra estudada de acordo com a raça.
Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 4 demonstra que a maioria dos pacientes foram classificados como de raça branca (92%) e apenas 8% de raça negra.

Tabela 1 – Distribuição da amostra de acordo com características demográficas. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

Variáveis	média	desvio padrão
Idade (anos)	50	11
IMC* (kg/m ²)	25,6	4,8

*IMC=índice de massa corpórea

A Tabela 1 revela que os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca tinham uma idade média de 50 anos. A média do índice de massa corpórea foi de 25,6 kg/m², indicando sobrepeso na população estudada.

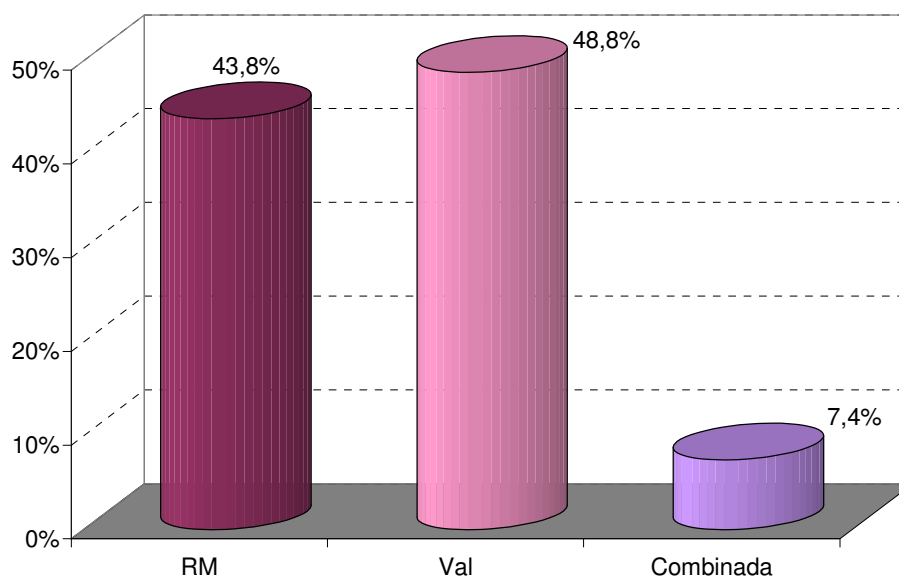


Figura 5 – Distribuição da amostra estudada pelo tipo de cirurgia.
Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

A Figura 5 demonstra que a maioria dos pacientes foi submetida à cirurgia valvar (Val, 48,8%), seguida de revascularização do miocárdio (RM, 43,8%) e uma minoria (7,4%) dos pacientes foi submetida à cirurgia combinada.

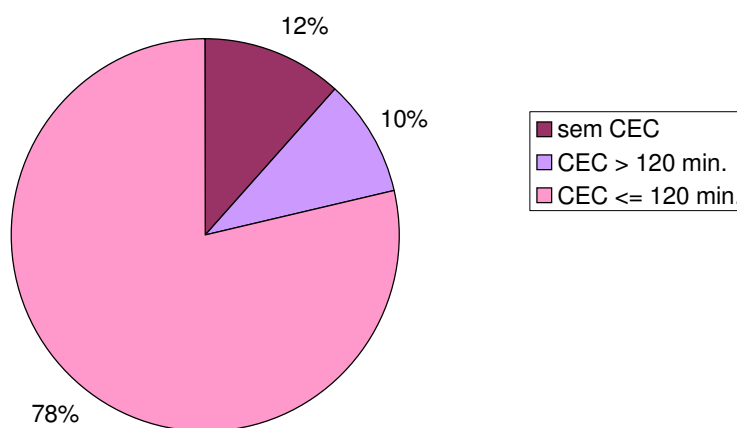


Figura 6 – Distribuição da amostra estudada de acordo com a técnica cirúrgica. Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

A Figura 6 demonstra que na maioria das cirurgias cardíacas se utilizou a circulação extracorpórea (78%) com tempo inferior a 120 minutos.

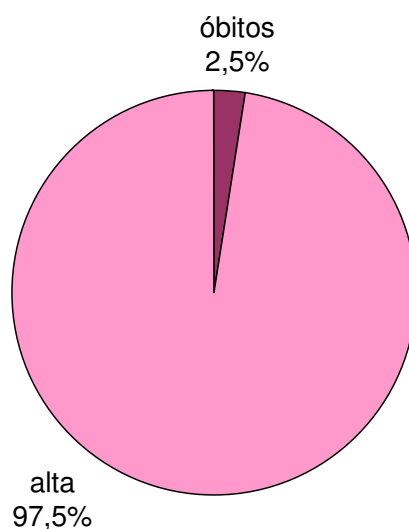


Figura 7 – Distribuição da amostra estudada de acordo com a taxa de mortalidade no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 7 demonstra que a maioria dos pacientes obteve alta hospitalar (97,5%) e apenas 2,5% evoluíram com óbito.

Tabela 2 – Caracterização da função renal por meio da Cistatina C, da Creatinina plasmática (Cr) e do *Clearance* de Creatinina da amostra no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

Biomarcadores	Média ± Desvio Padrão	Valores normais
Cistatina (mg/λ)	0,85 ± 0,34	de 0,53 a 0,95
Cr (mg/dλ)	0,99 ± 0,39	≤ 1,4
Clcr (mλ/min/1,73m ²)	88,6 ± 32,5	> 90

Pelos dados da Tabela 2, observa-se que o valor médio da Cistatina C foi de 0,85mg/λ nas primeiras 72 horas de pós-operatório, enquanto a Cr média foi de 0,99mg/dλ e o Clcr esteve em 88,6mλ/min/1,73m², todos os parâmetros, portanto, dentro dos limites de normalidade sugeridos.

Tabela 3 – Caracterização da função renal da amostra de acordo com as características demográficas e co-morbidades no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

Bio-marcador	Sexo			Raça			Obesidade		
	masc. (n=74)	fem. (n=47)	p	branca (n=111)	negra (n=10)	p	não (n=101)	sim (n=20)	p
Cistatina	0,86	0,82	0,002*	0,86	0,72	0,01*	0,85	0,87	0,23
Creatinina	1,08	0,85	<0,0001*	1,01	0,84	0,004*	0,99	0,99	0,51
Clcr	87,0	91,2	0,34	84,7	131,8	<0,0001*	89,2	85,8	0,78

*p < 0,05

Bio-marcador	Diabetes			Hipertensão			Tipo de Cirurgia			
	não (n=94)	sim (n=27)	p	não (n=8)	sim (n=113)	p	RM (n=53)	VAL (n=59)	Comb. (n=9)	p
Cistatina	0,83	0,91	0,008*	0,65	0,86	0,0007*	0,86	0,82	0,94	<0,0001*
Cr	1,00	0,98	0,064	0,86	1,00	0,083	1,02	0,96	1,00	0,013*
Clcr	88,8	88,0	0,62	91,8	88,4	0,31	85,5	92,1	83,9	0,35

*p < 0,05

De acordo com os dados da Tabela 3, verifica-se que o sexo, a raça e o tipo de cirurgia apresentaram associação significativa, tanto com a Cistatina C como quanto a Creatinina. Por outro lado, o Clcr apresentou associação apenas com raça. A Cistatina C, diferente do que foi observado para a Cr e para o Clcr, associou-se significativamente também com a existência de Diabetes e Hipertensão.

Tabela 4 – Distribuição da amostra de acordo com a frequência de lesão renal aguda nas 72 horas de pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

Padrões	Lesão renal aguda	
	n	%
RIFLE (risco + lesão + falência)	95	78,5
<i>Clearance</i> de Creatinina	69	57,0

A Tabela 4 demonstra, que considerando o RIFLE como padrão de avaliação funcional, a frequência de LRA foi de 78,5%, enquanto no *Clearance* de Creatinina esta frequência foi reduzida para 57%.

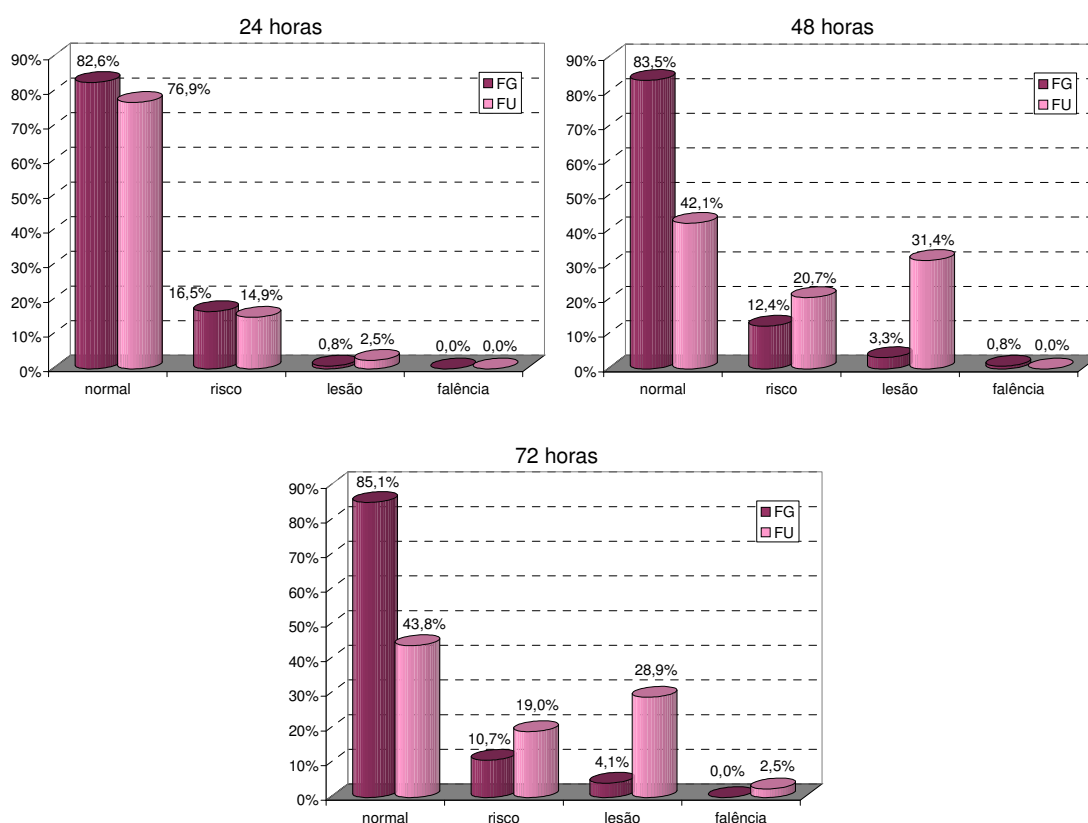


Figura 8 – Distribuição da função renal da amostra pelo RIFLE de acordo com os critérios “filtração glomerular” (FG) e “fluxo urinário” (FU) no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 8 demonstra que nas primeiras 24 horas (POI), pela classificação funcional renal proposta pelo RIFLE, houve predominância da categoria normal e ausência da categoria falência. De forma evolutiva, observou-se que nas 48 horas e 72 horas, houve elevação dos pacientes classificados como risco e lesão renal. No detalhe, constatou-se ainda que o fluxo urinário foi a variável que apresentou melhor poder discriminatório para detecção de lesão, exceto nas primeiras 24 horas para a categoria “risco”, onde o critério filtração glomerular apresentou melhor desempenho.

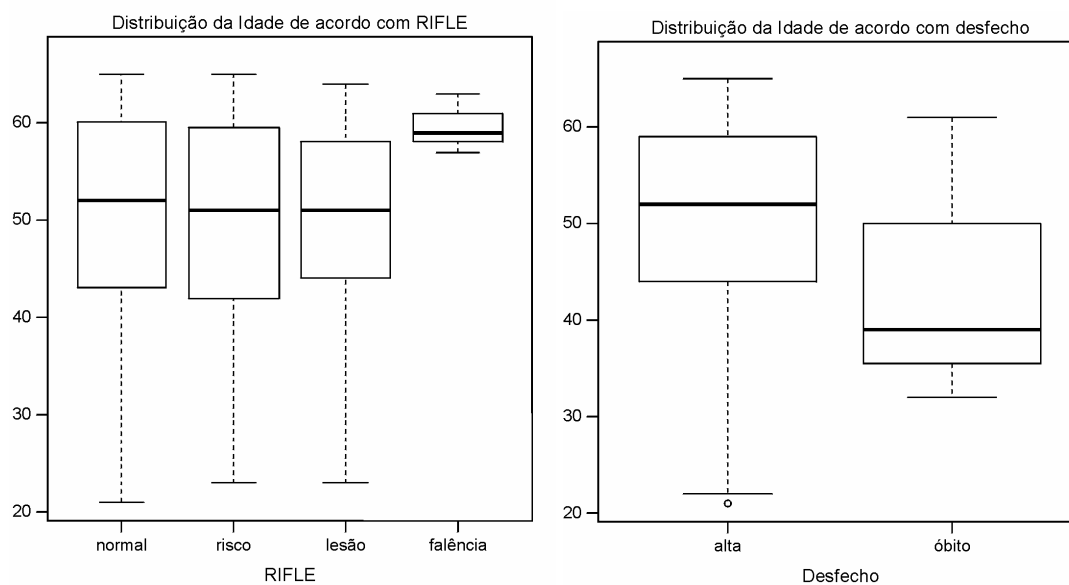


Figura 9 – Classificação RIFLE de acordo com a idade da amostra e a relação entre a idade e o desfecho (alta/óbito) no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

Pela Figura 9 é possível constatar que não foi verificada diferença na média de idade entre os diferentes estágios de lesão renal (idade média de 50 anos). Observou-se, porém, que os pacientes com falência renal foram os que apresentaram idade mais avançada (em torno de 60 anos). Contudo, dos três pacientes que evoluíram com óbito, foi constatado que idade média era de 40 anos.

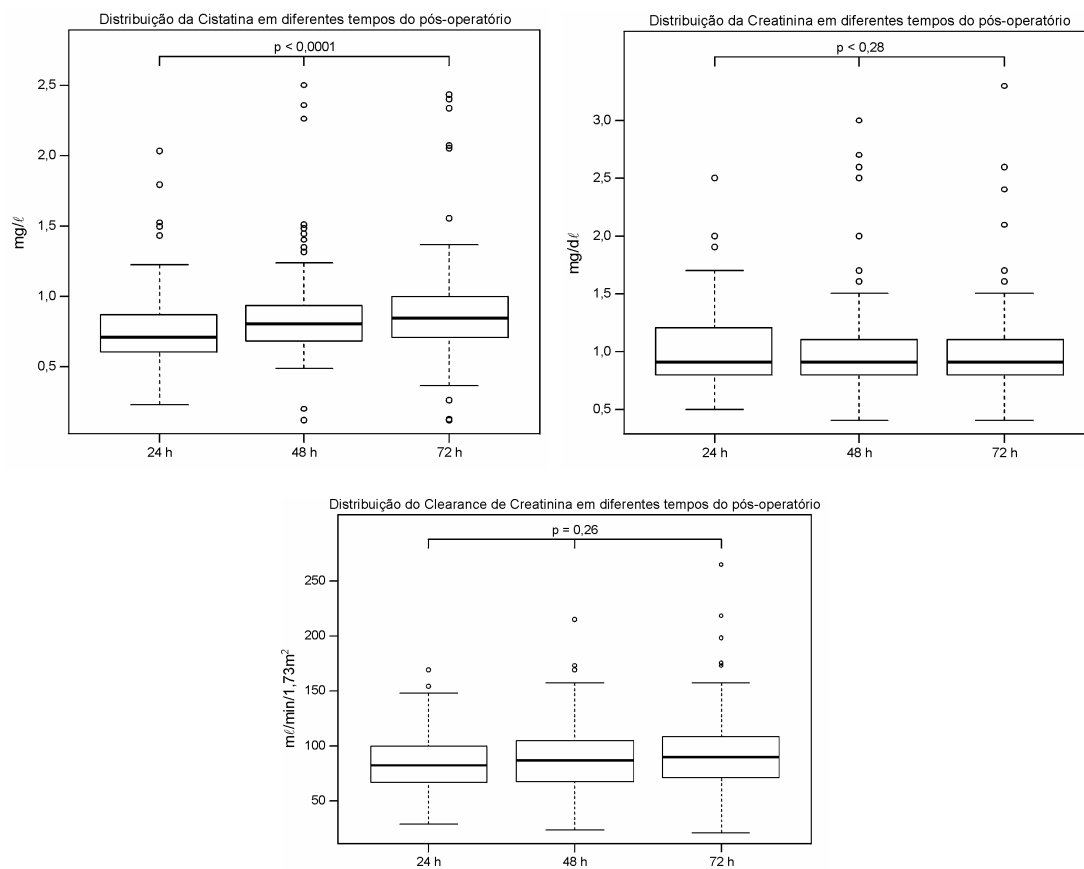


Figura 10 – Evolução dos biomarcadores (Cistatina C, Creatinina e *Clearance* de Creatinina) de função renal das primeiras 24h, 48h e 72h de pós-operatório. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 10 demonstra que a Cistatina C apresentou elevação significativa nos períodos pós-operatórios estudados (24, 48 e 72 horas), enquanto a Creatinina e o *Clearance* de Creatinina não se alteraram.

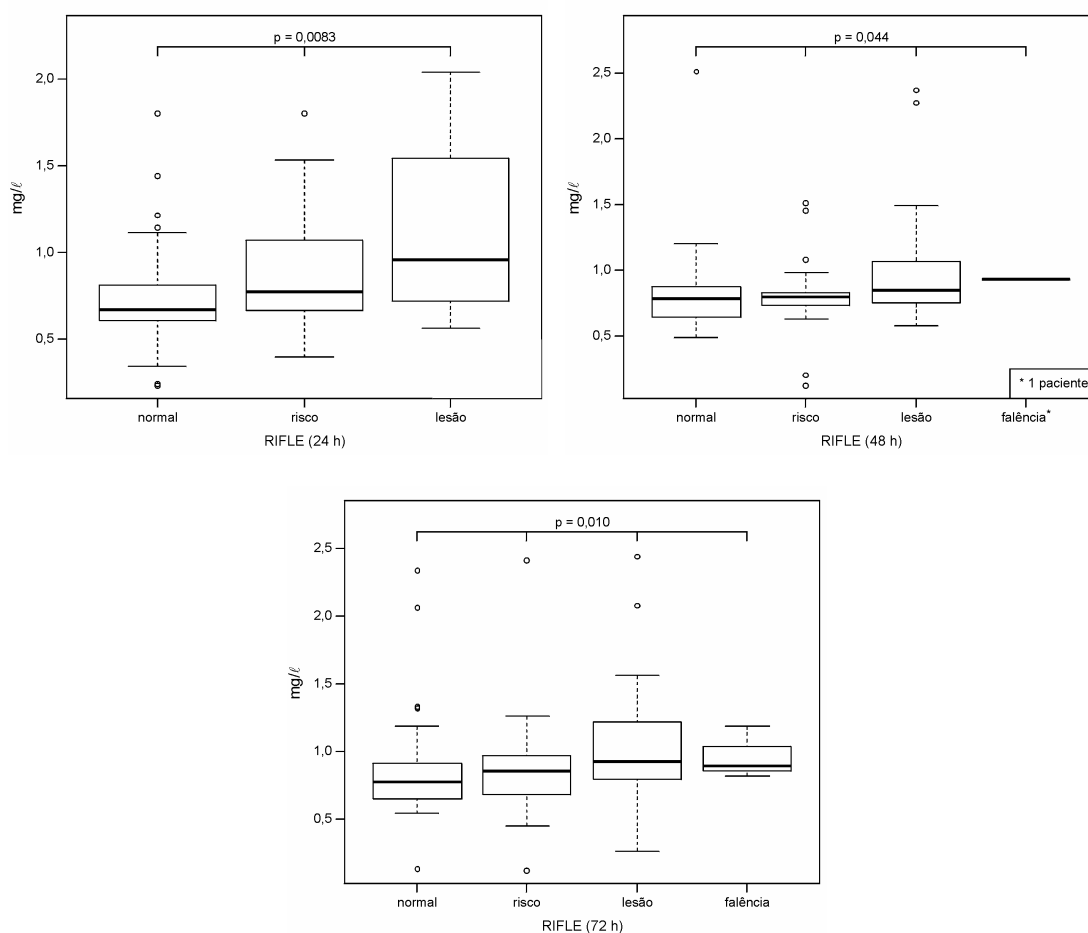


Figura 11 – Evolução da Cistatina C no pós-operatório de cirurgia cardíaca de acordo com os estágios de lesão renal (RIFLE). Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 11 demonstra elevação progressiva da Cistatina C associada à piora do estágio de gravidade da lesão renal vista pelo RIFLE ($p < 0,05$).

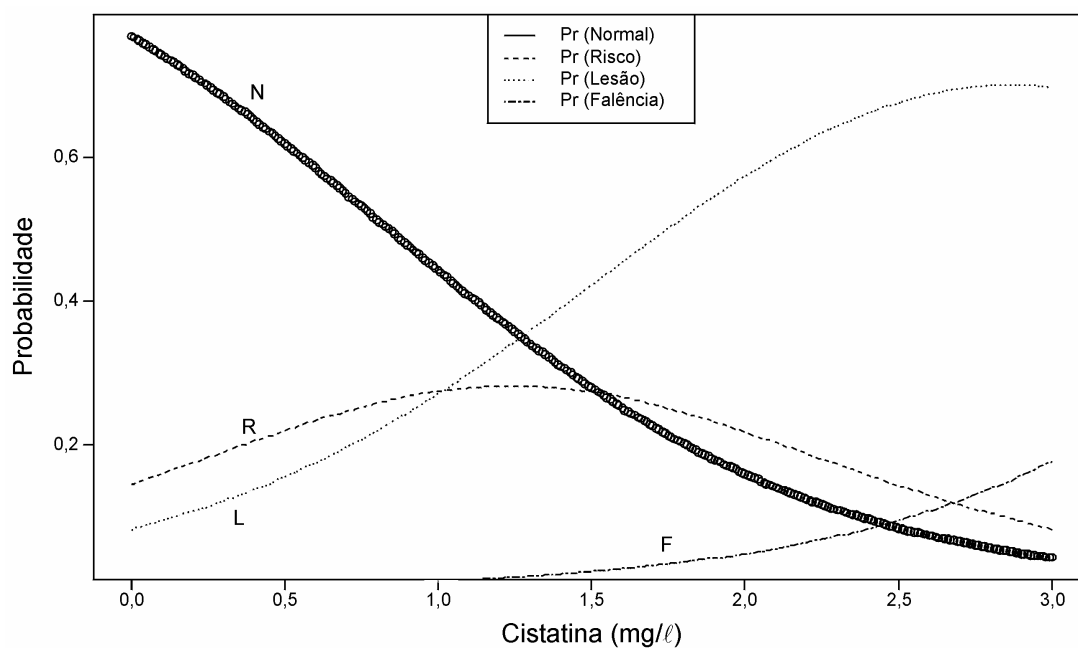
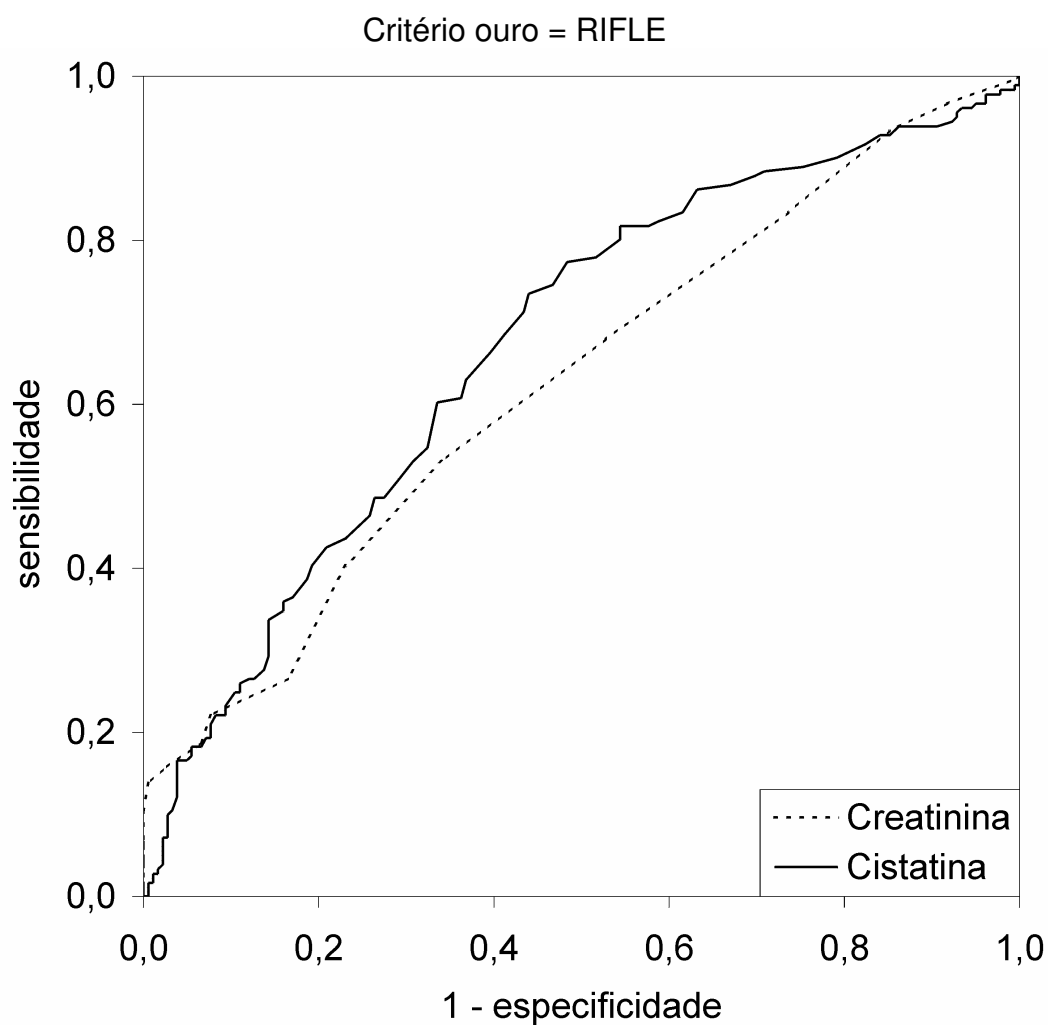


Figura 12 – Dados referentes à probabilidade estimada dos estágios de lesão renal do RIFLE a partir dos valores de Cistatina C no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Instituto do Coração. São Paulo, 2006.

A Figura 12 mostra que a probabilidade estimada de lesão e falência renal tendem a aumentar a partir de valores de Cistatina C maiores que $1,5\text{mg}/\lambda$, bem como as probabilidades de normalidade e risco tendem a diminuir. À medida que o nível de Cistatina se aproxima de $3,0\text{mg}/\lambda$, a probabilidade de lesão renal se aproxima do máximo.



Critério ouro: RIFLE	Área sob a curva
Cistatina	0,67
Creatinina	0,62

Figura 13 – Desempenho da Cistatina C e da Creatinina utilizando o RIFLE como gold standard. Instituto do Coração. São Paulo, 2006

A Figura 13 mostra que a Cistatina C apresentou melhor desempenho discriminatório da função renal do que a Creatinina quando foi considerada a classificação RIFLE como gold standard, com área sob a curva de 0,67.

Tabela 5 – Distribuição das taxas de sensibilidade e especificidade de diferentes níveis de Cistatina C relacionados com RIFLE nas 24, 48 e 72 horas de pós-operatório. Instituto do Coração, São Paulo, 2006.

	RIFLE			
	%	24 h	48 h	72 h
$0,5 \leq \text{Cistatina} < 1,0$	Sensibilidade	36	26	36
	Especificidade	78	83	77
$1,0 \leq \text{Cistatina} < 1,5$	Sensibilidade	77	81	77
	Especificidade	7	12	17
Cistatina $\geq 1,5$	Sensibilidade	90	96	94
	Especificidade	1	2	4

Verificou-se que a melhor taxa de sensibilidade/especificidade quando a Cistatina C foi comparada ao RIFLE, foi identificada entre os valores de 0,5 e 1,0 mg/ λ nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A lesão renal na falência cardíaca foi definida como fator de risco independente para morbimortalidade ^(24,73,74).

O acesso a condições diagnósticas e evolutivas dessa síndrome associada à insuficiência cardíaca talvez possa determinar melhor estratificação de risco que se traduzirão em repercussões no prognóstico clínico e até mesmo em inovações nas terapias de suporte. Nesse contexto, a identificação de um marcador mais sensível, específico e a incorporação de um critério consensual para a estratificação da lesão renal são prioritários ⁽⁷⁴⁾.

Dessa forma, são oportunos o desenvolvimento e a aplicação de novos biomarcadores com essas características no campo do diagnóstico renal. Isso permitiria que pacientes com risco para disfunção renal fossem identificados precocemente no pré-operatório da cirurgia cardíaca, antecipando, quando pertinente, o tratamento da lesão.

O efeito negativo da ausência de um biomarcador ideal sobre a epidemiologia da LRA é inquestionável. Estudos disponíveis sobre a disfunção em pacientes graves utilizam a creatinina como teste diagnóstico, entretanto, sua baixa acurácia é inquestionável ⁽⁷⁵⁾. As baixas sensibilidade e especificidade da creatinina comprometem, principalmente, a interpretação dos resultados e as comparações das populações estudadas, já que os números não refletem de forma precisa a função renal, podendo pacientes com valores idênticos ter padrões clínicos muito diversos.

Assim, esse estudo visou avaliar o desempenho do sistema classificador de disfunção renal, o RIFLE, e o poder discriminatório da Cistatina C, marcador endógeno da TFG. Outros marcadores usuais de função renal, como a creatinina e *Clearance* de creatinina foram também estudados para efeito de comparação com os primeiros citados.

A amostra do estudo foi constituída preferencialmente de pacientes do sexo masculino (61,2%) e da raça branca (92%). Os indivíduos tinham

idade média de 50 anos e índice de massa corpórea (IMC) indicativo de sobrepeso segundo WHO ⁽⁷⁶⁾. A predominância sexo masculino não surpreendeu uma vez que as doenças cardiovasculares são mais comuns nesse grupo, porém, estudos recentes demonstram tendência às mudanças nesse panorama ^(40,77,78). Entre as características identificadas na amostra, o sobrepeso tem se mostrado como fator de risco independente para a doença cardiovascular ⁽⁷⁹⁾. O IMC é considerado uma medida antropométrica comumente utilizada para determinação do excesso de peso ⁽⁸⁰⁾. O aumento de peso na população jovem tem sido uma constante, decorrente da mudança dos hábitos alimentares dos últimos anos. Considera-se a obesidade, como uma condição limitante e agravante de determinadas condições clínicas, particularmente as doenças cardiovasculares.

Numa tentativa de avaliar o efeito individual dos fatores de risco sobre a doença cardiovascular, estudo multicêntrico recente descreveu que o peso prevalece sobre a idade e essa manifestou impacto negativo mais relevante que o sexo ⁽⁸¹⁾.

Além das características demográficas descritas, os pacientes do estudo eram predominantemente hipertensos. Segundo estudos publicados ^(82,83-85), a idade avançada (superior a 65 anos), o diabetes ^(86,87), a hipertensão e o uso de dispositivos circulatórios têm se destacado como fatores de risco para o desenvolvimento de LRA e pior prognóstico aos pacientes submetidos à cirurgias cardíacas ^(24,88).

Entretanto, neste estudo foi constatado que a amostra apresentou uma evolução clínica favorável que repercutiu em elevada taxa de alta hospitalar (97,5%). Esse resultado pode estar relacionado com o pequeno número de procedimentos combinados realizados (7,4%) e pacientes “jovens”. Além disso, neste estudo, a maioria absoluta (90%) dos pacientes ou não recebeu, ou recebeu suporte circulatório com duração inferior a 120 minutos e partiu de dados favoráveis de função renal no primeiro dia de pós-operatório, o que também pode ter contribuído para a melhor resposta clínica pós-operatória vivenciada ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾.

Sabe-se que a CEC pode contribuir para incrementar as taxas de mortalidade no pós-operatório em até 80%⁽²⁾. Por si só, ela tem influência deletéria na função renal. Segundo Nuutinen⁽⁹³⁾ pode haver um prejuízo da função renal quando ela é prolongada, já que o fluxo plasmático renal, a TFG e a excreção de eletrólitos diminuem^(94,95). Tal fato pode ser justificado pelo aumento da secreção de agentes vasoconstritores que reduzem a perfusão do córtex renal e restringem a superfície e a permeabilidade glomerular, porém, a co-existência de outros fatores predisponentes exacerba os maus resultados⁽⁹⁶⁾.

Evolutivamente, a função renal da amostra do presente estudo se deteriorou, tendo sido observado piora dos parâmetros nos segundo e terceiro dias pós-operatório o que, pelo RIFLE, obteve-se 78,5% de LRA. Chertow⁽²⁾ afirmou que a incidência de LRA pode ser influenciada pelo tipo de cirurgia e que a cirurgia de revascularização do miocárdio se relaciona com menores taxas de LRA pós-operatória enquanto que na cirurgia valvar esse risco se eleva significativamente.

O RIFLE é uma classificação de LRA originada pela inquietação existente até os dias atuais em razão da falta de padronização do conceito. Por ser composto por uma tríade de marcadores de função renal (*Clearance* de Creatinina, Creatinina e fluxo urinário) inter-relacionados e graduados, parece ter diferencial diagnóstico em relação aos demais marcadores. Nele, o paciente é estratificado em estágios de lesão renal dependendo do grau de acometimento do rim, sendo que pequenas alterações naqueles marcadores, muitas vezes ignoradas pelos sinais isolados, já incluem o paciente nas categorias de disfunção. Outros estudos, também utilizando o RIFLE como norte, já demonstraram resultados de incidência de LRA semelhantes àsquelas descritas no presente estudo⁽⁹⁷⁾.

Ressalta-se ainda que o fluxo urinário foi o determinante RIFLE de maior impacto nos dados aqui descritos. Esse resultado reitera a afirmação de Bellomo et al.⁽⁴¹⁾ em que a sensibilidade do fluxo urinário para as mudanças hemodinâmicas renais se mostrou maior quando comparada aos marcadores bioquímicos.

A utilização do fluxo urinário como medida indireta de função renal não consiste em rotina inovadora ou arbitrária, trata-se de técnica usual no ambiente cirúrgico. Para tal, está absolutamente justificada e atende à expectativa de análise cardiovascular e renal momentânea. Contudo, é oportuno ressaltar que a lesão nem sempre se manifesta com alterações de fluxo urinário ⁽⁴¹⁾.

Tradicionalmente já está bem definido que o melhor indicador de avaliação de função renal é a medida da TFG. O *Clearance* de inulina tem sido considerado como padrão de referência para essa medida, uma vez que preenche todos os critérios de um marcador ideal (taxa de produção constante, níveis circulantes não afetados por outras patologias, livremente filtrado pelo glomérulo sem reabsorção ou secreção tubular). Contudo, envolve técnicas trabalhosas, dispendiosas, com necessidade de administração de um elemento exógeno, exigindo muito tempo para sua realização e dessa forma, atualmente se encontra em desuso na prática e pesquisa clínica. A necessidade de um método minimamente invasivo, preciso e simples tem representado um fator limitante na prática clínica, sendo a Creatinina plasmática isolada ou aliada ao *Clearance* de Creatinina, os marcadores de função renal mais rotineiramente usados, embora muitos fatores limitem sua precisão.

Dessa forma, está mantida a busca por um biomarcador mais sensível a fim de que sutis alterações possam ser detectadas, diagnosticadas e tratadas adequadamente e precocemente. Muitas proteínas de baixo peso molecular vêm sendo propostas como marcadores endógenos da TFG, entre elas, a Cistatina C. O interesse por essa proteína tem aumentado nos últimos anos com o advento de novos recursos tecnológicos nos laboratórios que agilizam resultados e apresentam custos reduzidos ⁽⁹⁸⁾.

Embora o emprego da Cistatina C como marcador para função renal tenha sido sugerido desde 1985, apenas recentemente o seu emprego na rotina laboratorial tem sido avaliado sistematicamente ⁽⁹⁹⁾.

A Cistatina C tem se mostrado potencialmente superior à Creatinina para estimar a função renal na prática clínica. Acredita-se que seja

produzida em taxa constante pelas células nucleadas⁽¹⁰⁰⁾. Estudos sugerem que sua produção pode não ser afetada pela idade^(101,102), sexo^(102,103), ou massa muscular⁽¹⁰⁴⁾. Ela é livremente filtrada no glomérulo e totalmente reabsorvida e metabolizada pelas células do túbulo proximal⁽¹⁰⁵⁾. Considerando sua produção celular constante, a Cistatina C tem potencial para ser um excelente marcador substituto da TFG⁽¹⁰³⁾.

A análise da Cistatina C neste estudo demonstrou que os pacientes apresentaram valores médios próximos da normalidade no pós-operatório imediato (24 horas), contudo, constatou-se sua elevação temporal nos dias subseqüentes. Ressalte-se que, considerada a especificidade descrita para o referido marcador, discretas alterações devem ser valorizadas, pois podem representar mudanças significativas no quadro clínico e exercerem influências no prognóstico^(18,106).

Adicionalmente, detectou-se que características consideradas não renais como o sexo, a raça e o tipo de cirurgia, estabeleceram relação significativa com a Creatinina e a Cistatina C, enquanto que a hipertensão e do diabetes associaram-se somente com a Cistatina C. Sabe-se que a cirurgia valvar e as combinadas geralmente podem desencadear alterações nos níveis plasmáticos dos biomarcadores por reunir fatores clínicos que predisõem à lesão renal. Além disso, tanto a doença arterial coronariana como a da valva aórtica são consideradas doenças degenerativas e sua associação representa risco maior principalmente para o paciente idoso. Esse fato, evidencia que o maior número de variáveis clínicas, pode também ter resultado na relação significativa entre a Cistatina C e as doenças crônicas identificadas no estudo.

Por outro lado, apesar das similaridades com a Creatinina e o *Clearance* quanto às variáveis demográficas e clínicas, a evolução da Cistatina C diferiu. Observou-se curva de elevação de seus níveis plasmáticos durante período pós operatório estudado, enquanto que a os demais se mantiveram estáveis. Considerando a evolução da função renal pelo RIFLE, caracterizada pelo aumento das categorias de risco e lesão, nos dias subseqüentes, mais uma vez a Cistatina C se mostrou mais apropriada

para sinalizar a disfunção renal. Ressalte-se que a associação dos sinalizadores, aqui representada por quatro testes, caracteriza-se por alternativa diagnóstica mais segura.

No sentido de obter dados mais precisos sobre o poder discriminatório foi feita a curva de especificidade e sensibilidade da Cistatina C. A curva ROC foi construída utilizando-se os valores de referência do fabricante (0,53 a 0,95 mg/λ), onde, o RIFLE foi considerado como gold standard. Assim, foram reveladas maior sensibilidade e especificidade para a Cistatina C (área sob a curva de 0,67) do que para a creatinina com área sob a curva de 0,62.

Sabe-se que o cálculo da área sob a curva corresponde à probabilidade de um teste (Cistatina C/Creatinina) ser maior em pacientes acometidos por lesão do que nos sem lesão ⁽¹⁰⁷⁾. O valor dessa área pode variar de 0,5 a 1,0. Segundo Hanley ⁽¹⁰⁸⁾ quando a área for de 0,5, o teste não apresenta diferença em sua distribuição. Contudo, quando a área for próxima a 0,7, o poder de discriminação é significativo. Áreas maiores do que 0,8 indicam excelente poder discriminatório. A superioridade da Cistatina C como marcador de função renal confirmada por estudos com curva ROC já foi demonstrada por Dharnidharka et al. ^(103,104,109-113).

Além disso, quando não se adotou os valores de referência descritos, por ainda não se caracterizar por conduta consensual, foi verificado que os valores da Cistatina C de maior sensibilidade e especificidade para LRA estiveram entre 0,5 a 1mg/λ, sendo que para níveis superiores a 1,5mg/λ, a probabilidade de lesão e falência renal tenderam a aumentar significativamente.

O bom desempenho da Cistatina C na discriminação da função renal vista pelo resultado da curva ROC e sua correspondência com as categorias do RIFLE reforçaram, no presente estudo, as suas melhores sensibilidade e especificidade na detecção da lesão renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Entretanto, a despeito do seu bom desempenho numérico, a ausência de referência de normalidade consensual dificulta a comparação deste com outros resultados já divulgados. Assim, com o objetivo de se obter

dados mais conclusivos que possam validar seu uso rotineiro na clínica, a realização de estudos com amostragem maior, a fim de se obter valores mais conclusivos, será providente.

Em síntese, os resultados deste estudo reafirmaram o bom desempenho do sistema RIFLE na classificação da função renal, aqui aplicados em amostra de pacientes em pós operatório de cirurgia cardíaca. Além disso, a Cistatina C destacou-se como o melhor biomarcador entre aqueles aqui estudados, traduzindo-se como uma ferramenta diagnóstica promissora para a detecção da LRA.

Contudo, a avaliação clínica corresponde à interpretação de diferentes variáveis superpostas, entre elas o exame físico e outros biomarcadores. Essa combinação analítica não é ocasional e deve ser preservada. Os dados bioquímicos, porém, podem evoluir e oferecer maior clareza para o encaminhamento terapêutico, haja vista a inespecífica manifestação clínica da disfunção renal que, por vezes compromete a prontidão no tratamento.

Os resultados deste estudo, com foco na Cistatina C e RIFLE, revitalizaram a esse discurso.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

3 A amostra do estudo se constituiu predominantemente de indivíduos de idade média de 50 anos, sexo masculino, raça branca, Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial foram as co-morbidades mais prevalentes.

3 Os pacientes da amostra apresentaram função renal predominantemente normal nas primeiras 24 horas, avaliada pelo RIFLE, pela Creatinina plasmática, pelo *Clearance* de Creatinina e pela Cistatina C.

3 A função renal da amostra se deteriorou ao longo do período pós-operatório, com redução dos pacientes caracterizados como normais e elevação dos pacientes com lesão pelo sistema RIFLE e pela Cistatina C.

3 A Cistatina C apresentou elevação diretamente proporcional à piora da função renal da amostra demonstrada pelo RIFLE.

3 A Cistatina C demonstrou ter melhor poder discriminatório para função renal do que a Creatinina plasmática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral, este estudo demonstrou a superioridade da Cistatina C na sinalização da lesão renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca em relação à Creatinina plasmática. É de amplo conhecimento que atualmente ainda persistem dificuldades na padronização do conceito de LRA entre os trabalhos científicos, mas tal dificuldade vem recentemente sendo modificada pela proposta de classificação de LRA denominada RIFLE. Esse sistema de classificação representou uma sugestão de padronização do conceito de LRA. Estudos recentemente realizados demonstraram um bom desempenho dessa classificação, em vários setores hospitalares, propondo e demonstrando o seu emprego na prática clínica.

Neste estudo, o RIFLE também demonstrou melhor desempenho no pós-operatório de cirurgia cardíaca para identificação de pacientes com comprometimento da função renal quando comparado ao emprego isolado da Creatinina ou *Clearance* de Creatinina estimado. Vale considerar que essa classificação considera três variáveis (Creatinina, *Clearance* de Creatinina e fluxo urinário) o que provavelmente otimiza a detecção da lesão renal

Os resultados deste estudo estimulam o emprego da Cistatina C como método de escolha para a confirmação diagnóstica da lesão renal na prática clínica, podendo vir se tornar substituta da Creatinina plasmática em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):915-21.

(2) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104(4):343-8.

(3) Metnitz PG, Kreen CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2051-8.

(4) Consentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(Suppl 4):179-82.

(5) Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):354-60.

(6) Homsí E, Dias EPO, Figueiredo JF, Gontijo JA. Accelerated recovery of glycerol-induced acute renal failure in rats with previous partial hepatectomy. *Exp Nephrol.* 1998;6(6):551-6.

(7) Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36(4): 730-40.

(8) Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermadis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(6):504-7.

(9) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.

- (10) Brady HR, Barry MB, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. v. 1, p. 1201-62.
- (11) Kelleher SP, Robinette JB, Conger JD. Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure. *Am J Physiol*. 1984;246(4 Pt 2):F379-86.
- (12) Benoit O, Lebleu J, Noel C, Dracon M, Dequiedt P, Lelievre G, et al. Current aspects of acute renal failure. *Sem Hop*. 1982;58(43):2499-503.
- (13) McInnes EG, Levy DW, Chaudhuri MD, Bhan GL. Renal failure in the elderly. *Quart J Med*. 1987;64(1):583-8.
- (14) Anderson RJ; Rosen S e Epstein FH. Acute renal failure. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the kidney*. 4th ed. Boston: Little Brown;1988. p. 1413-46.
- (15) Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ. Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1309-13.
- (16) Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Ann Intern Med*. 1997;127(3):195-202.
- (17) Hojs R, Ekart R, Sinkovic A, Hojs-Fabjan T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren Fail*. 1999;21(6):675-84.
- (18) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA*. 1996;275(19):1489-94.
- (19) Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective multi center, community based study. Madrid Acute Renal Failure Slide Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.

(20) Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):191-6.

(21) Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit: a multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):872-9.

(22) Liano F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol.* 1998;18(5):541-50.

(23) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care unit: cause, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996;24(2):192-8.

(24) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):194-203.

(25) Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12(2):123-9.

(26) Vivino G, Antonelli M, Moro ML, Cottini F, Conti G, Bufi M, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med.* 1998;24(8):808-14.

(27) Korkeila M, Lehtonen H, Ahman H, Leroy O, Eskola J, Kayhty H. Salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunised with *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides conjugated to diphtheria or tetanus toxoid. *Vaccine.* 2000;18(13):1218-26.

(28) Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bothner U. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1204-11.

(29) Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):II-38-43; discussion II-44-5.

(30) Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med*. 2001;29(10):1910-5.

(31) Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(4):692-8.

(32) Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure: 1956-1988. *Q J Med*. 1990;74(273):83-104.

(33) Giuffre RM, Tam KH, Williams WW, Freedom RM. Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: a comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis. *Pediatr Cardiol*. 1992;13(4):208-13.

(34) Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med*. 1987;83(1):65-71.

(35) Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King D, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1158-62.

(36) Amodeo C. Avaliação renal em cirurgia cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001;11(5):922-6.

(37) Fleming I, Hecker M, Busse R. Intracellular alkalization induced by bradykinin sustains activation of the constitutive nitric oxide synthase in endothelial cells. *Circ. Res*. 1994;74(6):1220-26.

(38) Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG, et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery. *Circulation*. 1981;63(4):793-802.

(39) Abel RM, Buckley MJ, Austen, WG. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations: results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71(3):323-33.

(40) Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int.* 2003;64(1):239-46

(41) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):33-7.

(42) Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):566-80.

(43) De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Dowing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials.* 2001;22(5):485-502.

(44) Star R, Hostetter T, Hortin GL. New markers for kidney disease. *Clin Chem.* 2002;48(9):1375-6.

(45) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.

(46) Jaffé M. On the precipitation that picric acid produces in normal urine, and on a new reaction of creatinine. *Zietschrift Phisologica Chemica.* 1886;10:391-400.

(47) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.

(48) Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Avaliação clínica e laboratorial da função renal; p. 179-99.

(49) Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. II: relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest.* 1928;6(3):427-65.

(50) Rickers H, Brochener-Mortensen J, Rodbro P. The diagnostic value of plasma urea for assessment of renal function. *Scand J Urol Nephrol.* 1978;12(1):39-44.

(51) Chasis H, Smith HW. The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 1938;17(3):347-58.

(52) Steinitz K, Türkand H. The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest.* 1940;19(2):285-98.

(53) Choie DD, Longnecker DS, Del Campo AA. Acute and chronic cisplatin nephropathy in rats. *Lab Invest.* 1981;44(5):397-402.

(54) Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt 2):F769-78.

(55) Eggensperger DL, King C, Gaudette LE, Robinson WM, O'Dowd J. Cytodiagnostic urinalysis: three years experience with a new laboratory test. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(2):202-6.

(56) Schumann G, Burleson RL, Henry J, Jones DB. Urinary cytodagnosis of acute renal failure allograft rejection using the cytocentrifuge. *Am J Clin Pathol.* 1977;67(2):134-40.

(57) Schumann G, Burleson RL, Henry J, Jones DB. Differentiation of renal tubular epithelium in renal transplantation cytology. *Am J Clin Pathol.* 1977;67(6):580-4.

(58) Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol.* 1961;14:172-8.

(59) Hochwald GM, Thorbecke GJ. Use of an antiserum against cerebrospinal fluid in demonstration of trace proteins in biological fluids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962;109:91-5.

(60) Dati F. Urine proteins as markers of kidney diseases. *Diagn Endocrinol Metab.* 1998;16:103-13.

(61) Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo MC, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(11):859-65.

(62) Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985;45(2):97-101.

(63) Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.

(64) Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci.* 2000;57(4):323-9.

(65) Okay TS. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(2):112-3.

(66) Bellomo R, Ronco C. The changing pattern of severe acute renal failure. *Nephrology.* 1996;2:149-54.

(67) Elasy TA, Anderson RJ. Changing demography of acute renal failure. *Semin Dial.* 1996;9: 438-443.

(68) Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, Scheuermann EH, Wegner B, Gossmann J, et al. ABCB1 Genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1501-11.

(69) Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapies: the need for a standard nomenclature. *Contrib Nephrol.* 1995;116:28-33.

(70) Magro MCS, Vattimo MFF. Does urinalysis predict acute renal failure after heart surgery? *Ren Fail.* 2004;26(4):385-92.

- (71) Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 2):89-104.
- (72) Dade Behring. N latex Cystatin. Informações técnicas do reagente. Germany, 1999.
- (73) Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(11):917-24.
- (74) Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1587-92.
- (75) Blaikley J, Sutton P, Walter M, Lapsley M, Norden A, Pugsley W, et al. Tubular proteinuria and enzymuria following open heart surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1364-7.
- (76) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii,1-253.
- (77) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):194-203.
- (78) Fortescue EB, Bates DW and Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: Cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int.* 2000;57(6):2594–602.
- (79) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA.* 2007;297(1):61-70.
- (80) Gus M, Moreira LB, Pimentel M, Gleisener ALM, Moraes RS, Fuchs FD. Associação entre diferentes indicadores de obesidade e prevalência de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol,* 70(2), 111-114, 1998

(81) Pereira JC, de Barros LC. Derivative ratio as a measure of effect: sex over age of occurrence of myocardial infarction in Brazil. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):263-6.

(82) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1262-346.

(83) Boldt J, Brenner T, Lang J, Kumle B, Isgro F. Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2003;97(6):1582-9.

(84) Poveda JJ, Calvo M, Llorca J, Bernal JM. Factores pre y perioperatorios determinantes de la mortalidad precoz em pacientes mayores de 75 años sometidos a circulación extracorpórea. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(10):1365-72.

(85) He GW, Acuff TE, Ryan WH, Bowman RT, Douthit MB, Mack JM. Determinants of operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting: emphasis on the influence of internal mammary artery grafting on mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(1):73-81.

(86) Gardner TJ, Greene PS, Rykiel MF, Baumgartner WA, Cameron DE, Casale AS, et al. Routine use of the left internal mammary artery graft in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(2):188-93.

(87) Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):1045-52.

(88) Suen WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology.* 1998;49(10):789-800.

(89) Biglioli P, Di Matteo S, Parolari A, Antona C, Arena V, Sala A. Reoperative cardiac valve surgery; a multivariable analysis of risk factors. *Cardiovasc Surg.* 1994;2(2):216-22.

(90) Saigenji H, Toyohira H, Shimokawa S, Moriyama Y, Yamaoka A, Taira A. Double valve replacement with mechanical prostheses - an operative results. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1995;43(9):1600-4.

(91) Saigenji H, Toyohira H, Shimokawa S, Moriyama Y, Toda R, Fukuda S, et al. Valvular surgery for the patients 70 years old or older. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1995;43(1):32-6.

(92) Ruvolo G, Speziale G, Bianchini R, Greco E, Tonelli E, Marino B. Combined coronary bypass grafting and mitral valve surgery: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;43(2):90-3.

(93) Nuutinen L, Hollmen A. Cardiopulmonary bypass time and renal function. *Ann Chir Gynaecol*. 1976;65(3):191-9.

(94) Porter GA, Kloster FE, Herr RJ, Starr A, Griswold HE, Kimsey J, et al. Relationship between alterations in renal hemodynamics during cardiopulmonary bypass and postoperative renal function. *Circulation*. 1966;34(6):1005-21.

(95) Senning A, Anders J, Bornstein P, Norberg B, Andersen MN. Renal function during extracorporeal circulation at high and low flow rates: experimental studies in dogs. *Ann Surg*. 1960;151:63-70.

(96) Tan CK, Glisson SN, El-Etr AA, Ramakrishnaiah KB. Levels of circulating norepinephrine before, during and after cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;71(6):928-31.

(97) Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.

(98) Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-6.

(99) Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med.*, 1999;37(4):389-95.

- (100) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268(2):287-94.
- (101) Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonats, and older children. *Arch Dis Child.* 2000;82(1):71-5.
- (102) Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merie P, Price CR. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997;43(6 Pt 1):1016-22.
- (103) Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(6):463-70.
- (104) Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59(8):587-92.
- (105) Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996;56(5):409-14.
- (106) Turney JH. Acute renal failure - A dangerous condition. *JAMA.* 1996;275(19):1516-7.
- (107) Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int.* 1999; 55(5):1878-84.
- (108) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and the use of the area under a receiver operating characteristic (ROC). *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
- (109) Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 40(10):1921-6.

(110) Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.

(111) Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem.* 1993;39(9):1885-90.

(112) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47(1):312-8.

(113) Page MK, Bukki J, Luppa P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta.* 2000;297(1-2):67-72.

ANEXOS

ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1. Identificação

Nome: _____

RG: _____

Setor: _____ Idade: _____

Data de internação hospitalar: _____

Data de admissão na UTI: _____ Data de alta da UTI: _____

Data da cirurgia: _____

Doenças de base: _____

Medidas	Pré	24h	48h	72h
Peso				
Altura				

2. História

-cirurgia realizada: _____

Tempo de cirurgia: _____

Tempo de CEC: _____

Tempo de anóxia: _____

-Em uso de algum suporte mecânico circulatório?

() sim () não Qual? _____

-Medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo: _____

	CC(____/____/____)	POI(____/____/____)	24h(____/____/____)	72h(____/____/____)
fluxo urinário (24h)				
Balanço hídrico (24h)				
Balanço sangue (24h)				

3. Parâmetros laboratoriais

Parâmetros	Pré	24h	48h	72h
U (mg/dλ)				
Cr (mg/dλ)				
ClCr				
Cistatina C				
Hb/Ht				
Sódio (mEq/λ)				
Dextro (mg/dλ)				
Glicemia				
T3/T4/TSH				

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO

Eu, _____,
declaro ter sido informado do estudo sobre a Insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca inclusive de sua justificativa, de seus objetivos, metodologia, procedimentos de coleta de dados, estando plenamente esclarecido das implicações de minha participação na pesquisa. Declaro que é de livre e espontânea vontade e posso interromper a participação sem prejuízos, estando ciente de que os resultados da pesquisa poderão ser divulgados e utilizados em estudos e publicações futuras.

São Paulo, ____ de _____ de 2006.

Data/ Assinatura do entrevistador

Data/ Assinatura do respondente