

Leopoldo Muniz da Silva

**Biomarcadores renais de lesão glomerular e tubular
em pacientes submetidos à cirurgia arterial**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,
Unesp, para obtenção do título de Doutor**

**Profª Titular Yara Marcondes Machado Castiglia
Orientadora**

Botucatu-SP

2011

Aos meus pais

Dedico este trabalho aos meus pais, por toda uma vida de dedicação, incentivando-me em cada etapa, comemorando em cada conquista e ajudando-me a superar dificuldades ao longo do caminho.

À minha orientadora

Ao longo destes anos, foi bem mais que orientadora, mais que mestre.

Mostrou, a cada momento, sabedoria e dedicação inestimável aos seus pupílos, que, com certeza, são muito mais que apenas aprendizes de uma grande professora e cientista.

Com todo carinho, posso chamá-la de Mãe, por ser esta a palavra que mais se aproxima dos meus sentimentos.

Agradeço por toda a sua compreensão, ensinamentos, dedicação, compartilhamento de experiências, supervisão, coordenação e, principalmente, pela grande oportunidade de aprender e crescer, profissionalmente, na Residência Médica e, cientificamente, na Pós-Graduação. Um exemplo para a vida toda.



“A educação é um processo social, é desenvolvimento. Não é a preparação para a vida, é a própria vida.”

John Dewey

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração e participação direta e indireta de muitas pessoas, sem as quais a tarefa teria sido muito mais difícil. Gostaria de agradecer a todas elas por sua dedicação e auxílio, e, de forma particular,

a todos os docentes e médicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, pela colaboração e incentivo,

ao Prof. Titular Pedro Thadeu Galvão Vianna, pela colaboração na construção dos fundamentos e objetivos da pesquisa,

ao Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz, pelo incentivo ao desenvolvimento da Pós-Graduação,

à Profª Dra Lúcia Raquel, do Instituto de Biociências, pela consultoria em estatística,

ao Prof Assistente Dr Leandro Gobbo Braz, do Departamento de Anestesiologia, pelo auxílio na realização do trabalho,

à Drª Giane Nakamura, Médica contratada do Departamento de Anestesiologia, pelo incentivo e colaboração,

à Drª Maria do Carmo Burin Sammartino Benarab (in memoriam), Médica contratada do Departamento de Anestesiologia, pelo auxílio na coleta dos resultados,

aos amigos e Residentes do Departamento de Anestesiologia Fernanda Leite, Eduardo Sakai, Fernando Nardy, Jorge Filhou, Flávia Nakagawa, Humberto Righetto (in memoriam) e Alexandre Madarena, pelo apoio na coleta dos resultados,

à Sra Joana Jacirene Costa Teixeira e à Sra. Sônia Maria Martins da Silva, pelo trabalho de diagramação e apoio na Secretaria do Departamento de Anestesiologia,

à Sra Neli Pavan, pelo auxílio durante o desenvolvimento do meu curso no Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia,

aos docentes da Cirurgia Vascular e funcionários de sua enfermaria, pela colaboração durante a coleta dos exames laboratoriais,

aos bioquímicos e técnicos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelo auxílio nas dosagens laboratoriais,

aos pacientes, que mesmo em condições de saúde comprometida, concordaram livremente em participar da pesquisa e contribuíram para sua concretização,

à CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão de Bolsa de Doutorado,

à FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão de Auxílio à Pesquisa, Processo nº 2006/59808-3.

Lista de Figuras

- Figura 1** Histograma da idade (anos) dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. Idade representada como variável contínua. Teste de Shapiro-Wilk; $p=0,01$
- Figura 2** Estimativas do ritmo de filtração glomerular pré-operatório pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG) por grupo. Mediana e quartis 25 e 75%.....
- Figura 3** Estimativas do ritmo de filtração glomerular pós-operatório pelas equações de RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG) por grupo. Mediana e quartis 25 e 75%.....
- Figura 4** Comparação entre os ritmos de filtração glomerular estimados (mL/min/1,73 m^2) pelas equações de Larsson, MDRD e Cockcroft-Gault em M1 (pré-operatório) e M2 (pós-operatório) em pacientes submetidos à cirurgia arterial nos quatro grupos (Teste de Wilcoxon).....
- Figura 5** Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(MDRD) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.....
- Figura 6** Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(CG) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.....
- Figura 7** Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(MDRD) no período pós-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.....
- Figura 8** Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(CG) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.....
- Figura 9** Distribuição do percentual de pacientes com valores absolutos de cistatina C no pré- e pós-operatório quanto ao “status” de normalidade do intervalo de referência fornecido pelo fabricante. (A) – Valores pré-operatórios normais e pós-operatórios aumentados; (B) – Valores pré-operatórios aumentados e pós-operatórios normais; (C) – Valores pré e pós-operatórios aumentados; (D)- Valores pré e pós-operatórios normais.....
- Figura 10** Correlação entre variação pré e pós-operatória da osmolaridade plasmática (mOsm/L) e a variação pré e pós-operatória de creatinina plasmática (mg/dL). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.....

- Figura 11** Correlação entre variação pré e pós-operatória da osmolaridade plasmática (mOsm/L) e a variação pré e pós-operatória da cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.....
- Figura 12** Correlação entre a variação pré e pós-operatória da globulina plasmática (g/dL) e a variação pré e pós-operatória de cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.....
- Figura 13** Correlação entre variação pré e pós-operatória da albumina plasmática (g/dL) e variação pré e pós-operatória da cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.....

Lista de Tabelas

Tabela 1	Gênero e cor da pele dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia vascular.....
Tabela 2	Distribuição dos pacientes segundo a classificação para obesidade.
Tabela 3	Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico cirúrgico e técnica anestésica realizada.....
Tabela 4	Características dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial, diagnóstico cirúrgico e tipo de anestesia administrada por grupo.....
Tabela 5	Marcadores de função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: cistatina C (mg/L), creatinina (mg/dL).....
Tabela 6	Função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(MDRD), RFG(Larsson) e RFG(CG)...
Tabela 7	Função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: estágio da função renal pelo ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG).....
Tabela 8	Marcadores de função renal pós-operatória por grupo em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial: cistatina C (mg/L), creatinina (mg/dL).....
Tabela 9	Características dos pacientes que evoluíram para lesão renal aguda no pós-operatório.....
Tabela 10	Função renal pós-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(MDRD), RFG(Larsson) e RFG(CG)...
Tabela 11	Função renal pós-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: estágio da função renal pelo ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG).....
Tabela 12	Comparação das enzimas tubulares e relações entre o período pré-operatório (M1) e pós-operatório (M2) por grupo.....
Tabela 13	Comparação dos valores das enzimas tubulares e relações entre o período pré-operatório (M1) e pós-operatório (M2) por estágio de função renal pré-operatório por meio do ritmo de filtração glomerular obtido pela equação MDRD.....
Tabela 14	Correlação de Spearman entre a variação da cistatina C e a variação das enzimas tubulares e relações por grupo de pacientes (G1-G4)...
Tabela 15	Modelo de regressão linear múltipla dos fatores associados à variação da cistatina C (mg/L) entre o pré e pós-operatório.....

Sumário

Resumo

Abstract

1 Introdução

2 Objetivos

3 Pacientes e Métodos

4 Resultados

da Silva LM. Biomarcadores renais de lesão glomerular e tubular em pacientes submetidos à cirurgia arterial. Botucatu, 2011. 106p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Objetivos: Estudar a função renal de pacientes arteriopatas submetidos a cirurgia vascular, avaliando a concordância entre as estimativas do ritmo de filtração glomerular (RFG) obtidos pela aferição da creatinina e cistatina C plasmática, verificando se diabetes, hipertensão e função renal pré-operatórias apresentam relação com função tubular no pós-operatório e investigando a possível influência da hemodiluição na avaliação da função renal por meio da cistatina C.

Casuística e métodos: Trata-se de estudo de coorte, prospectivo, incluindo 144 pacientes consecutivos submetidos à anestesia para cirurgia arterial e distribuídos em 4 grupos, sendo (GDH), diabéticos e hipertensos, (GD), diabéticos, (GH), hipertensos e (GN), sem hipertensão ou diabetes. Foram obtidos urina para dosagens laboratoriais de creatinina urinária (Ucr) (mmol/L), fosfatase alcalina (FA) (U/L), γ -glutamyltransferase (γ GT) (U/L) e sangue para dosagem de albumina (g/dL), globulina (g/dL) uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), cistatina C (mg/L) e aferida a osmolaridade plasmática (mOsm/L) no pré-operatórios (M1) e após 24 horas do término da cirurgia (M2). As estimativas do RFG foram comparadas pelo método de Bland-Altman.

Resultados: Os limites de concordância entre as equações para estimativa do RFG pela creatinina e cistatina C estudadas foram amplos tanto no pré como no pós-operatório e a diferença entre as médias das equações analisadas aumentou no período pós-operatório. Em 76,39 % dos pacientes analisados houve diminuição dos valores de cistatina C no pós-operatório. Houve correlação moderada entre a variação de cistatina C e a variação da osmolaridade plasmática ($r=0,41$; $p<0,0001$). No modelo de regressão linear múltipla somente a variação da osmolaridade plasmática esteve implicada na variação da cistatina C. Houve aumento dos valores de γ GT, γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr em M2 no grupo GN. Pacientes com função renal não comprometida (maior que 90 mL/min/1,73 m²) apresentaram aumento dos valores de γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr em M2 e aqueles

com função renal pouco comprometida (60-90 mL/min/1,73 m²) apresentaram aumento dos valores de γ GT em M2.

Conclusão: As equações para estimativa do RFG pela creatinina e cistatina C no período pré e pós-operatório fornecem resultados diferentes e não podem substituir uma a outra. A variação da cistatina C nas primeiras 24 horas de pós-operatório é um evento relacionado diretamente à variação da osmolaridade plasmática. Diabetes, hipertensão e função renal pré-operatórias parecem interferir na avaliação da função tubular, por meio das enzimas da borda em escova, no pós-operatório imediato, prejudicando a capacidade preditiva negativa destes biomarcadores.

Palavras-chave: Biomarcadores de lesão; Cirurgia arterial; Função renal.

da Silva LM. Botucatu, 2011 p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology) – Botucatu Medical School, São Paulo State University.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to study the renal function of patients submitted to anaesthesia for arterial surgery, evaluating the agreement between GFR equations by cystatin C and creatinine, checking whether preoperative diabetes, hypertension, and renal function had any relationship with postoperative tubule function, and investigating possible hemodilution influence in cystatin C GFR based equations.

Casuistry and Methods: Prospective cohort study including 144 patients submitted to anaesthesia for arterial surgery enrolled consecutively and divided into four groups: (GDH), diabetes and hypertension, (GD), diabetes, (GH), hypertension, and (GN), without hypertension or diabetes. Urine was obtained for laboratory analysis of urinary creatinine (Ucr) (mmol/L), alkaline phosphatase (AP) (U/L), γ -glutamyltransferase (γ GT) (U/L), and blood for albumin (g/dL), globulin (g/dL), urea (mg/dL), creatinine (mg/dL), cystatin C (mg/L), and the plasma osmolarity (mOsm/L), before (M1) and 24h after the end of surgery (M2). Bland and Altman analysis was used to assessing agreement between two methods of GFR of measurements.

Results: The limits of agreement between creatinine and cystatin C GFR based equations were large and the mean difference in postoperative period was considerably higher than in preoperative period. In 76,39% of the patients analyzed, there was a decrease in the cystatin C value in the postoperative period. There was a moderate correlation between the cystatin C variation and the plasma osmolarity variation ($r=0,41$; $p< 0,0001$). In the multiple linear regression model, only the plasma osmolarity variation was implicated in the cystatin C variation. Values of γ GT, γ GT/Ucr, and AP x γ GT/Ucr increased at M2 in GN. Patients without renal function compromise ($GFR > 90\text{mL/min/1,73m}^2$) presented increased γ GT/Ucr and AP x γ GT/Ucr values at M2 and those with slightly compromised renal function ($60\text{-}90\text{mL/min/1,73m}^2$) presented increased γ GT values at M2

Conclusion: GFR estimates by cystatin C and creatinine equation in preoperative and postoperative do not agree sufficiently to be used interchangeably. The cystatin C variation within the first 24 hours of the postoperative period was directly related to the

plasma osmolarity variation. Diabetes, hypertension, and preoperative renal function seem to interfere in tubular enzymuria immediately after surgery in arteriopathic patients, impairing the negative predict ability of these biomarkers.

Keywords:

1 INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é geralmente definida como declínio rápido na função renal associado a acúmulo, no sangue, de produtos residuais nitrogenados, uréia e creatinina (Thadhani et al., 1996; Nolan & Anderson, 1998). A incidência de LRA é muito variada (0,15-25%), dependendo da definição utilizada e da população estudada (Thadhani et al., 1996). O desenvolvimento de LRA no período perioperatório associa-se a mau prognóstico, especialmente se houver necessidade de diálise (Chertow et al., 1995; Chertow et al., 1997; Anderson et al., 2000).

Os casos de LRA no pós-operatório (PO) são originados principalmente por decréscimo na perfusão renal, resultando em redução do ritmo de filtração glomerular (RFG). Dentre as causas estão várias condições clínicas que culminam com hipovolemia, disfunção cardíaca e vasodilatação periférica. Diminuições moderadas no débito cardíaco podem ser bem compensadas pela auto-regulação renal, que mantém o RFG – o rim sustenta a pressão capilar intraglomerular por dilatação da arteríola aferente, determinada pela prostaglandina E2 e prostaciclina, produzidas localmente, e por constrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II (Blantz, 1998).

Indivíduos que se apresentam para cirurgia e anestesia e que já mostram algum grau de disfunção renal têm esta disfunção como fator de risco para morte prematura ou morbidade cardiovascular. Assim, eventos cardiovasculares são 10 a 20 vezes mais frequentes em pacientes com doença renal terminal do que em indivíduos com a mesma idade ou gênero e com função renal não comprometida (Foley et al., 1998). Evidências recentes comprovaram que mesmo pequenas disfunções renais associam-se a alta mortalidade e maior risco de ocorrência de primeiro evento cardiovascular ou eventos

cardiovasculares recorrentes (Mann et al., 2001; Ruilope et al., 2001; Shlipak et al., 2002; Sarnak et al., 2003).

Em uma série de 137 pacientes que se submeteram à reconstrução da aorta (Alpert et al., 1984), cerca de 80% dos que desenvolveram LRA no PO tinham doença renal pré-existente, fazendo desta, segundo os autores, o melhor fator que prevê LRA no PO.

Doença vascular arterial é indicador de doença aterosclerótica generalizada (Dormandy et al., 1999). Diversos estudos comprovam que o diagnóstico de doença arterial periférica está associado à doença vascular em órgãos, como cérebro, coração e rim (Von Kemp et al., 1997; Dormany et al., 1999; Coppola et al., 2007; Poredos et al., 2007). Tais pacientes, quando submetidos a procedimentos cirúrgicos, estão sob risco ainda maior de disfunção renal, devido às lesões possivelmente pré-existentes. O percentual de pacientes com lesão renal dentre aqueles com doença vascular arterial oscila entre 27% e 36% (Feringa et al., 2007; Pasqualini et al., 2007). A doença aterosclerótica da artéria renal ocasiona diminuição do fluxo sanguíneo renal, hipertensão renovascular, isquemia progressiva de glomérulos, fibrose renal e declínio do RFG, culminando com insuficiência do órgão (Safian et al., 2001; Meirer et al., 2007).

Diabetes mellitus e hipertensão arterial são fatores de risco de alta prevalência para disfunção renal em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Função renal previamente comprometida pela hipertensão e diabetes associada a quadro de vasculopatia arterial predis põem o paciente a pior prognóstico pós-operatório (Alderman et al., 1999; Chen et al., 2003; Cousin et al., 2004; Schutta et al., 2007). Tal grupo de pacientes exige tratamento intensivo no intra- e no pós-operatório, de modo a permitir boa perfusão renal e estabilidade hemodinâmica, prevenindo piora da função renal no PO.

A utilização de marcadores precoces de disfunção renal no PO neste grupo de pacientes de risco é essencial para condução adequada e prevenção de doença renal crônica.

Na última década, diversos biomarcadores de lesão renal foram apresentados na literatura (Ross et al., 2007). Um biomarcador ideal deveria apresentar “órgão-especificidade” elevada, permitir o diagnóstico da etiologia da lesão, identificar em qual segmento renal há predomínio de lesão (glomerular, tubular), ter sensibilidade, especificidade precoce e acurácia diagnóstica similares em diversas condições clínicas e populações, ser bom método de estratificação e predição de gravidade, além de ser prático, de fácil aferição, não-invasivo e de baixo custo. Tal marcador ainda não existe.

A creatinina plasmática é o marcador mais utilizado para estimar a função renal e é considerada específica, mas pouco sensível, uma vez que seu nível no sangue somente aumenta quando o RFG já diminuiu em 50%. A creatinina continua sendo secretada, principalmente pelos túbulos proximais, mesmo quando está se instalando declínio da função renal. Apresenta ainda limitações devido à influência de alguns fatores, tais como, massa muscular, dieta, idade, peso, secreção tubular e uso de determinados fármacos (Pogue et al., 2006). Há ainda considerável variação em um mesmo indivíduo e entre indivíduos. Em determinados grupos de pacientes, como crianças, desnutridos e idosos, a aferição da creatinina plasmática apresenta baixa sensibilidade diagnóstica (Perrone et al., 1992; Salgado et al., 2010).

Mínimos aumentos da creatinina plasmática após 48 horas de pós-operatório são marcadores de pior prognóstico e foi proposto que os conceitos de LRA, baseados nos valores de creatinina no pós-operatório, sejam revisados (Lassnigg et al., 2008).

A fim de evitar a coleta de urina por 24 horas para determinação da depuração da creatinina, algumas equações foram desenvolvidas para estimar o RFG. As mais

freqüentemente utilizadas são a equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (Levey et al., 1999) e a equação de Cockcroft-Gault (Cockcroft & Gault, 1976). Contudo, ambas as fórmulas tendem a subestimar o RFG quando este se encontra acima de 60 mL/min/1,73 m², sendo mais acuradas em populações com doença renal crônica instalada (Coresh et al., 2006). Alguns estudos relatam similaridade entre as equações MDRD e Cockcroft & Gault (Rule et al., 2006), enquanto outros referem que a equação MDRD apresenta melhor desempenho diagnóstico (Cirillo et al., 2005).

A equação MDRD simplificada é recomendada atualmente como método de aferição do RFG em pacientes com doença renal crônica (NKF, 2002; Salgado et al., 2010).

Descrita em 1985, a cistatina C sérica tem sido proposta como marcador precoce de função renal (Dharnidharka et al., 2002; Pögue et al., 2006; Wang et al., 2009). É uma proteína básica não-glicosilada, com baixo peso molecular (13kDa), membro da superfamília de inibidores da cisteína protease, produzida por todas as células nucleadas, excretada por filtração glomerular em ritmo constante e catabolizada no túbulo proximal (Kazama et al., 2002). Acredita-se que sua função fisiológica seja a de inibir proteases secretadas dos lisossomos de células doentes ou rompidas, de modo a proteger o tecido conjuntivo. A concentração sanguínea depende quase que exclusivamente do RFG e não é influenciada pelo estado nutricional ou dieta (Filler et al., 2005).

Atualmente, existem cerca de 10 equações para estimativa do RFG pela cistatina C (Salgado et al., 2010). Os estudos foram realizados em diferentes populações e com diferentes tipos de padrão ouro, sendo que esses resultados não podem ser generalizados, não sendo aplicáveis nas mais diversas condições clínicas. Outro fator que influencia as estimativas do RFG pela cistatina C é o método de aferição

laboratorial, turbidimétrico ou nefelométrico. O método turbidimétrico apresenta valores de referência 20-30% maiores que os obtidos pelo método nefelométrico, sendo este último mais preciso (Laterza et al., 2002). A equação proposta por Larsson et al., 2004, foi desenvolvida com o método nefelométrico, em populações sem doença renal crônica e tendo como padrão ouro comparativo o iotolamato (I^{125} -iotolamato).

Em alguns estudos, a cistatina C apresentou pico plasmático mais precoce do que a creatinina plasmática no pós-operatório de pacientes que desenvolveram LRA (Abu-Omar et al., 2005; Fielitz-Haase et al., 2009). Ross et al., 2007, em meta-análise com 24 estudos, encontraram superioridade da cistatina C em estimar o RFG, quando se comparou esta estimativa com as obtidas pela creatinina plasmática. Harmoinen et al., 2003, compararam a acurácia diagnóstica da cistatina C e da creatinina, demonstrando superioridade da cistatina C quando o RFG era normal ou discretamente diminuído.

Contudo, outros estudos concluíram que a cistatina C não apresenta superioridade diagnóstica em relação às estimativas obtidas pela creatinina plasmática (Van Essen et al., 1997; Oddo et al., 2001). Em diabéticos, a estimativa do RFG pela cistatina C apresentou mesmo perfil diagnóstico determinado pelas equações MDRD e Cockcroft-Gault (MacIsaac et al., 2006).

Apesar de responder mais precocemente a mudanças no RFG e apresentar menos variações entre indivíduos, a cistatina C sérica é influenciada pelo tratamento com esteróides, função tireoidiana, idade, tabagismo, peso, altura e níveis de proteína C reativa (Knight et al., 2004).

Comparando-se as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C em pacientes cirúrgicos, esta última demonstrou melhor desempenho na avaliação da função renal (Dharnidharka et al., 2002). Entretanto, a dosagem de cistatina C ainda é método dispendioso e pouco utilizado na prática clínica e principalmente no PO.

A seleção de grupos de pacientes tem impacto na concordância entre as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C, não apresentando acurácia diagnóstica similar em todos os grupos. Em pacientes de unidades de atendimento primário foi obtida melhor concordância entre as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C do que em enfermarias de pacientes oncológicos e neurocirúrgicos (Larsson et al., 2008). A concordância entre as estimativas do RFG no período pré e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia vascular ainda não foi determinada.

No PO, são poucos os estudos que avaliaram a cistatina C como marcador de disfunção renal e como preditor de gravidade, sendo os resultados controversos (Koyner et al., 2008; Haase et al., 2009). Além disso, não se sabe se fatores relacionados ao período perioperatório são capazes de interferir na avaliação da função renal por meio da cistatina C.

Pacientes submetidos a cirurgias de grande porte apresentam-se com hemodiluição no PO (Felício et al., 2009). Fármacos anestésicos e técnicas anestésicas para bloqueio do neuro-eixo determinam vasodilatação sistêmica e, associando-se a isto o sangramento intra-operatório, torna-se necessária reposição hídrica vigorosa, com soluções colóides e cristalóides. O estresse endócrino-metabólico também contribui para o estado de hemodiluição, com aumento da produção de citocinas inflamatórias, hormônio antidiurético e aldosterona, ocasionando retenção hídrica no PO (Fang et al., 1997; Karkout et al., 2005; Felício et al., 2009).

As primeiras 24 horas de PO é um período importante para que sejam tomadas condutas visando diminuir o agravo decorrente de lesão renal. Contudo, neste período, a cistatina C parece ser influenciada pela hemodiluição que ocorre após grandes cirurgias, observando-se diminuição de sua concentração, o que altera a estimativa da função renal e impossibilita diagnóstico precoce de lesão renal. Em cirurgias de

revascularização do miocárdio, a cistatina C não foi considerada útil no diagnóstico precoce de LRA, provavelmente devido ao efeito da hemodiluição na concentração deste biomarcador (Koyner et al., 2008).

Desta forma, a osmolaridade plasmática pode ser fator influenciador na avaliação da função renal por meio da cistatina C, no PO imediato. A albumina e globulina sanguíneas, moléculas importantes para a pressão osmótica plasmática, também diminuem no PO e podem ser fatores influenciadores na avaliação da função renal (Felício et al., 2009).

Um dos principais determinantes de LRA em pacientes graves são as alterações que ocorrem na fisiologia tubular renal. Uma vez que, em condições normais, os túbulos renais estão em regime constante de hipóxia, uma determinada agressão isquêmica no intra-operatório pode gerar graves repercussões desses segmentos, mesmo em curto período de tempo (Brezis et al., 1995; Lieberthal et al., 1998).

As enzimas urinárias têm sido utilizadas como biomarcadores tubulares, sendo úteis em detectar alterações na função da célula epitelial tubular quando estas são submetidas à lesão aguda em condições experimentais (Scherberich et al., 1990; Chew et al., 1993; Endre et al., 2008). Tais enzimas ficam armazenadas no intracelular e são liberadas em decorrência de lesões, havendo três tipos de locais principais para liberação desses marcadores: citoplasma (α - e π -glutathione S transferase), borda em escova (γ -glutamyltransferase e fosfatase alcalina) e lisossomos (N-acetil-glucosamidase) (Westhuyzen et al., 2003; Herget-Rosenthal et al., 2004).

Estudo em pacientes de terapia intensiva demonstrou que a utilização desses marcadores é útil e pode antever as alterações de função renal caso ocorra diminuição do “clearance” de creatinina (Westhuyzen et al., 2003). Contudo, o uso clínico das enzimas urinárias como preditores de função renal no PO não está bem estabelecido,

não fazendo parte da rotina de acompanhamento de pacientes cirúrgicos com múltiplos fatores de risco, como diabéticos, hipertensos e vasculopatas. Ainda não se sabe se a função renal, a hipertensão e o diabetes mellitus no pré-operatório apresentam relação com a função tubular no PO em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial.

Em pacientes de grande risco de lesão renal no PO, como os arteriopatas, é fundamental o desenvolvimento de pesquisas sobre biomarcadores de lesão renal que permitam diagnóstico precoce. A cistatina C é um novo marcador, porém foi pouco avaliada no período pós-operatório em comparação com a creatinina, biomarcador atualmente utilizado em nosso meio. As enzimas tubulares renais despontam como promissoras na detecção precoce de lesão tubular. Contudo, o comportamento desses biomarcadores tubulares, diante de pacientes já com fatores de risco importantes para disfunção renal ou com algum grau de disfunção renal, ainda é desconhecido.

O desenvolvimento de biomarcadores que possam ser utilizados no PO também deve levar em consideração as particularidades deste período crítico. Um possível estado de hemodiluição ou hiperfiltração compensatória por hidratação vigorosa no intra e pós-operatório também poderiam interferir na utilização de possíveis candidatos a biomarcadores de lesão renal nas primeiras 24 horas. Assim, as hipóteses levantadas neste estudo seriam se existe compatibilidade diagnóstica entre o RFG obtido por meio da cistatina C ou da creatinina, se a hemodiluição que ocorre no PO é capaz de interferir na avaliação da função renal por meio da cistatina C e também se a enzimúria tubular é capaz de ser detectada significativamente no PO, mesmo em pacientes com declínio da função renal e com doenças associadas pré-existentes, como diabetes e hipertensão.

2 OBJETIVOS

Os objetivos desta pesquisa foram estudar a função renal de pacientes arteriopatas submetidos à cirurgia vascular arterial, avaliando os seguintes aspectos:

- a concordância entre as estimativas do RFG obtidas pela aferição da creatinina e cistatina C sanguíneas;
- a influência na função tubular pós-operatória de doenças associadas pré-existentes (diabetes, hipertensão e função renal comprometida);
- a influência da hemodiluição na avaliação da função renal por meio da cistatina C.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo de coorte, prospectivo, foi submetido à análise e recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu para sua realização. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A amostra foi constituída de 144 pacientes consecutivos submetidos à anestesia para cirurgia vascular arterial no período de julho de 2006 a julho de 2008 e divididos em quatro grupos de 36 pacientes cada um:

Grupo 1 (GDH) (n=36) – constituído por pacientes diabéticos hipertensos

Grupo 2 (GD) (n=36) – constituído por pacientes diabéticos não-hipertensos

Grupo 3 (GH) (n=36) – constituído por pacientes não-diabéticos e hipertensos

Grupo 4 (GN) (n=36) – constituído por pacientes não-diabéticos e não-hipertensos

O diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica não foi objetivo desta pesquisa, sendo obtido pela análise do prontuário dos pacientes após avaliação pela equipe médica assistente. Pacientes sem diagnóstico clínico definido destas enfermidades e sem terapêutica instituída não foram incluídos. Todos aqueles com diagnóstico de diabetes mellitus estavam sob esquema convencional de reposição de insulina regular conforme glicemia capilar durante período de internação para cirurgia.

Excluíram-se pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, insuficiência renal crônica e aguda instalada ou em resolução (RFG menor que 30 mL/min/1,73m²), circulação extracorpórea intra-operatória, diabetes mellitus tipo I, contaminação urinária por radioatividade, terapêutica por agentes citotóxicos, rim

transplantado e óbito antes das primeiras 24 horas de pós-operatório. Pacientes que se encontrassem anúricos após o período de 24 horas seriam excluídos da análise referente às enzimas tubulares urinárias.

3.1 Momentos estudados

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação pré-anestésica na véspera da cirurgia, quando esta foi eletiva, ou imediatamente antes da realização da cirurgia, no caso das urgências. Na chegada à sala de operação, todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardioscópio nas derivações DII, DIII e AVF, oxímetro de pulso e medida de pressão arterial não-invasiva a cada cinco minutos, com esfigmomanômetro, ou invasiva, com medida contínua em transdutor de pressão, conforme a indicação. Foi realizada venóclise periférica para manutenção de linha de infusão de soluções e fármacos. Episódio hipotensivo no intra-operatório foi definido como decréscimo da pressão arterial em 30% referente à medida basal realizada antes da indução anestésica.

No primeiro momento do estudo, imediatamente antes do início da cirurgia, foram coletados 10 mL de sangue venoso periférico. A anestesia foi escolhida seguindo-se os critérios do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu e visando a melhor indicação para o paciente. No caso de ter ocorrido intubação traqueal para realização de anestesia geral, era monitorizada a pressão de dióxido de carbono no final da expiração, pelo capnógrafo.

Em todos os pacientes foi realizada cateterização vesical. Foram coletados 50 a 100 mL de urina antes da indução da anestesia para dosagens laboratoriais de fosfatase

alcalina (FA), γ -glutamilttransferase (γ -GT) e creatinina (Ucr). A utilização dos valores dessas enzimas com correção pela creatinina urinária visou minimizar as variações nos valores das enzimas pelo fluxo urinário (Jung et al., 1986). Desse modo, os resultados das dosagens realizadas na urina foram apresentados pelas relações:

1 - fosfatase alcalina (U/L)/creatinina urinária (mmol/L)

2 - γ -glutamilttransferase (U/L)/creatinina urinária (mmol/L)

3 - FA (U/L) x γ GT (U/L)/creatinina urinária (mmol/L)

O protocolo para hidratação intra-operatória foi: reposição do jejum pré-operatório com solução de Ringer com lactato, 2 mL/kg/h de jejum, e 8 mL/kg/h, como hidratação basal. As perdas sanguíneas foram repostas seguindo a relação: estimativa do volume de hemácias no hematócrito pré-operatório subtraído do volume perdido de hemácias quando o hematócrito foi de 30%, obtendo-se a perda sanguínea permissível multiplicando-se o resultado desta subtração por três. A transfusão foi então iniciada quando a perda de sangue no intra-operatório excedeu o valor calculado de perda permissível.

O valor da glicemia capilar foi obtida antes do início do procedimento anestésico por meio de glucômetro (Prestige SmartSystem[®]) que faz a leitura digital da intensidade da cor desenvolvida em tira de papel com glicose oxidase. Durante o intra-operatório, a glicemia foi corrigida com administração venosa de insulina regular, de modo a manter um valor máximo de 140 mg/dL, conforme o esquema abaixo:

valores de glicemia entre 200 - 250 mg/dL, 5 U; 250 - 300 mg/dL, 8 U; 300 - 350mg/dL, 10 U; 350 - 400mg/dL, 12 U; >400 mg/dL, 15 U.

O segundo momento da pesquisa ocorreu após 24 horas do término do procedimento cirúrgico, coletando-se novamente sangue periférico venoso e urina nas

mesmas quantidades do primeiro momento. A urina da bolsa coletora de pacientes que ainda se encontravam com sondagem vesical de demora não foi utilizada, uma vez que esta poderia não representar a diurese referente ao período de 24 horas após o término da cirurgia. Neste caso, após 24 horas do término do procedimento, a bolsa coletora era esvaziada e então a urina para dosagens era coletada.

O aumento nos valores da creatinina plasmática em 2,0 mg/dL ou o aumento de 50% do valor da creatinina basal pré-operatória foi considerado como critério de LRA no período pós-operatório imediato (Levin et al., 2008).

3.2 Métodos laboratoriais

Em ambos os momentos foi realizada a dosagem sanguínea de albumina (g/dL), globulina (g/dL), creatinina (mg/dL) e cistatina C (mg/L) e aferida a osmolaridade plasmática (mOsm/L).

A dosagem de cistatina C foi realizada pelo método imunonefelométrico, utilizando-se reagentes N-Latex Cystatin C, Dade Behring®, Deerfield, IL, USA. A dosagem foi realizado por automação em aparelho Behring BN ProSpec Analyser (Dade Behring®) e calibradores Dade Behring®. Os testes foram realizados de acordo com as recomendações do fabricante. A imprecisão analítica do método considerada pelo fabricante foi de 4,8 % até o valor de 0,56 mg/L e 3,7% até o valor de 2,85mg/L. O coeficiente de variação intra e inter-ensaio foi de 1,8 a 1,1%, respectivamente. O intervalo de referência de normalidade adotado foi de 0,53 – 0,95 mg/L (Newman, 2002; Wakeel et al., 2008).

A creatinina plasmática foi aferida pelo método de química seca por meio do sistema analítico Chemistry System Ortho Clinical Diagnostics – Jonhson & Jonhson®. O método de química seca é enzimático e validado para utilização na equação MDRD (Sodré et al., 2007)

A osmolaridade plasmática (mOsm/L) foi aferida utilizando-se o aparelho Precision Systems – Osmette II® (*High sensitivity freezing point osmometer*) com amostras de 10µL e após calibração com três calibradores padrões de 100, 300 e 500 mOsm/L.

Albumina (g/dL) e globulina (g/dL) foram determinadas pelo método de eletroforese de proteínas em gel de agarose.

As variações da cistatina C, globulina, albumina e osmolaridade analisadas nesta pesquisa são os valores pré-operatórios subtraídos dos valores pós-operatórios.

Na urina, foi realizada a dosagem de fosfatase alcalina (U/L), γ -glutamyltransferase (U/L) e creatinina (mmol/L) pelo método de química seca, utilizando-se o sistema de automação Vitros 950 – Jonhson & Jonhson® e obtendo-se as relações FA/Ucr, γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr.

A variação das enzimas urinárias entre ambos os momentos são os valores pré-operatórios subtraídos dos valores pós-operatórios.

3.3 Fórmulas empregadas

A estimativa do RFG pré-operatório pela creatinina foi calculada pela equação simplificada *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Levey et al., 2000) e

pela equação de Cockcroft-Gault (CG) (Cockcroft & Gault, 1976). O RFG foi expresso por 1,73 m² de área de superfície corporal.

$$\text{RFG(MDRD)} = 186,3 \times \text{creatinina plasmática}^{-1,154} (\text{mg/dL}) \times \text{idade}^{-0,203} (\text{anos}) \times 0,742 (\text{se sexo feminino}) \times 1,210 (\text{se afro-americano}).$$

$$\text{RFG(CG)} = 140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 0,85 (\text{se sexo feminino}).$$

A função renal pré-operatória estimada pelo RFG (MDRD) foi categorizada de acordo com as recomendações do *National Kidney Foundation Practice Guideline for Chronic Kidney Disease* (Levey et al., 2003):

1 - risco de lesão renal com decréscimo do RFG de moderado a acentuado (<60 mL/min/1,73 m²),

2 - risco de lesão renal com decréscimo pequeno do RFG (60-90 mL/min/1,73 m²),

3 - risco de lesão renal com RFG normal ou aumentado (> 90 mL/min/1,73 m²).

Dados antropométricos, como idade (anos), sexo, peso (kg), altura (m²), índice de massa corpórea (IMC) (kg/m²), foram obtidos durante avaliação clínica no período pré-operatório. IMC foi classificado em graus de obesidade segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998).

A estimativa do RFG pela cistatina C foi calculada segundo equação proposta por Larsson et al., 2004.

$$\text{RFG (Larsson)} = 77,24 \times \text{cistatina C}^{-1,2623} (\text{mg/L}).$$

O percentual de eventos hipotensivos (PEH) intra-operatórios foi calculado pela fórmula:

PEH: número absoluto de eventos hipotensivos $\times 5 \times 100$ / tempo anestésico-cirúrgico em minutos, sendo o número 5 referente ao intervalo de tempo (em minutos) entre o número de aferições da pressão arterial.

3.4 Atributos estudados

- 3.4.1 Biomarcadores do RFG (creatinina e cistatina C) no pré e pós-operatório
- 3.4.2 Biomarcadores tubulares (fosfatase alcalina e γ -glutamilttransferase) no pré e pós-operatório
- 3.4.3 Métodos de estimativa do RFG por meio da creatinina e cistatina C em diferentes momentos
- 3.4.5 Perfil dos biomarcadores de lesão renal (creatinina, cistatina C e enzimas tubulares) nos quatro grupos
- 3.4.6 Concordância entre diferentes métodos de estimativa do RFG em diferentes momentos
- 3.4.7 Correlação entre a variação dos valores de cistatina C entre os dois momentos estudados e a variação das enzimas tubulares
- 3.4.8 Variação das enzimas tubulares renais de acordo com o estágio pré-operatório da função renal
- 3.4.9 Relação entre a variação das enzimas tubulares renais e episódios intra-operatórios de hipotensão
- 3.4.10 Relação entre a alteração da osmolaridade plasmática e a variação da cistatina C entre os momentos estudados

3.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa de computador Stata/SE 9.0 for Windows (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). O número de pacientes da amostra (n=144) foi calculado para detectar uma diferença de no mínimo 15% no RFG após a cirurgia (Loef et al., 2008), adotando-se poder de teste de 80% e α de 0,05. Na análise de grupos, mediana e percentis 25-75% foram utilizados como medida de tendência central e variabilidade devido à distribuição não-normal da amostra fracionada em grupos. Variáveis categóricas foram apresentadas como valor absoluto e porcentagem. Na análise da comparação entre as estimativas do RFG, sem levar em consideração a divisão por grupos, foi utilizada a média e desvio padrão como medida de tendência central, devido à distribuição mais simétrica dos dados na curva de normalidade. Nesta situação, utilizou-se o teste t para amostras independentes na comparação entre os valores pré-operatórios de cistatina C por gênero.

Histogramas e o teste de Shapiro-Wilk foram utilizados para verificação da simetria de distribuição dos dados.

As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal Wallis para variáveis contínuas, seguido do teste *a posteriori* de múltiplas comparações de Dunn se valor de p menor que 0,05 e teste qui-quadrado para variáveis categóricas, sendo realizada a partição do qui-quadrado se valor de p menor que 0,05 (nível de significância adotado). Teste T de Wilcoxon foi utilizado na comparação de variáveis entre os dois momentos do estudo.

A análise de Bland-Altman (Bland & Altman, 1986) foi utilizada no estudo da concordância entre dois métodos de estimativa do RFG, calculados por fórmulas ou biomarcadores distintos. Uma vantagem do método de Bland-Altman é a demonstração

da concordância por meio de diagrama de dispersão, que apresenta o viés (a diferença entre os métodos), os limites de concordância (média das diferenças $\pm 1,96$ desvios padrão das diferenças) superior e inferior. O desvio padrão da diferença revela a flutuação dos valores em torno da média. No eixo y apresentou-se a diferença entre as duas medidas e o eixo x, a média delas. No gráfico, ainda se pode observar a presença de valores extremos e a magnitude da discordância. A decisão sobre a equivalência dos métodos não está baseada em um valor de p obtido por teste estatístico, mas, sim, na consideração clínica da diferença entre os métodos e na magnitude dos limites de concordância. O intervalo de confiança de 95% dos limites de concordância foi calculado somando-se e subtraindo-se 1,96 vezes o valor do erro padrão. A análise de Bland-Altman foi calculada utilizando-se o programa Medcalc (Medical Software, Mariakerke, Belgium). Nesta pesquisa, o critério clínico para considerar dois métodos equivalentes de estimativa do RFG foi uma diferença obtida da média menor que 20 mL/min/1,73 m² (Cherney et al., 2010).

O coeficiente de correlação de Spearman foi empregado na correlação entre tempo anestésico-cirúrgico (min), idade (anos), percentual de eventos hipotensivos, variação dos valores de cistatina C, enzimas urinárias e relações por grupo. O coeficiente de correlação de Pearson foi empregado na correlação entre a variação da cistatina C e a variação da albumina, globulina e osmolaridade plasmática; na relação entre a variação da creatinina e a osmolaridade plasmática entre o pré e pós-operatório e na correlação entre IMC e valores de cistatina C pré-operatórios. O coeficiente de correlação foi categorizado em correlação fraca para o intervalo de 0,1 a 0,3; correlação moderada para o intervalo de 0,31 a 0,6 e correlação forte para um coeficiente maior que 0,61.

A variação dos valores de cistatina C entre o período pré e pós-operatório foi considerada como variável dependente no modelo de regressão linear múltipla, utilizando-se a técnica de “passos para frente”, sendo as variáveis preditoras (idade, variação da albumina e globulina e variação da osmolaridade) adicionadas uma de cada vez e excluídas se valor de $p > 0,10$. Foi avaliada também a colinearidade entre variáveis independentes e aplicação dos princípios de homocedasticidade pela análise de resíduos. Valor de $p < 0,05$ foi adotado como critério de significância no modelo final.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes, diagnóstico cirúrgico e técnica anestésica utilizada

A idade apresentou mediana de 63,5 anos, percentil 25% de 55 anos, percentil 75% de 71 anos, valor máximo de 92 anos e mínimo de 17 anos. A distribuição não apresentou padrão de normalidade.

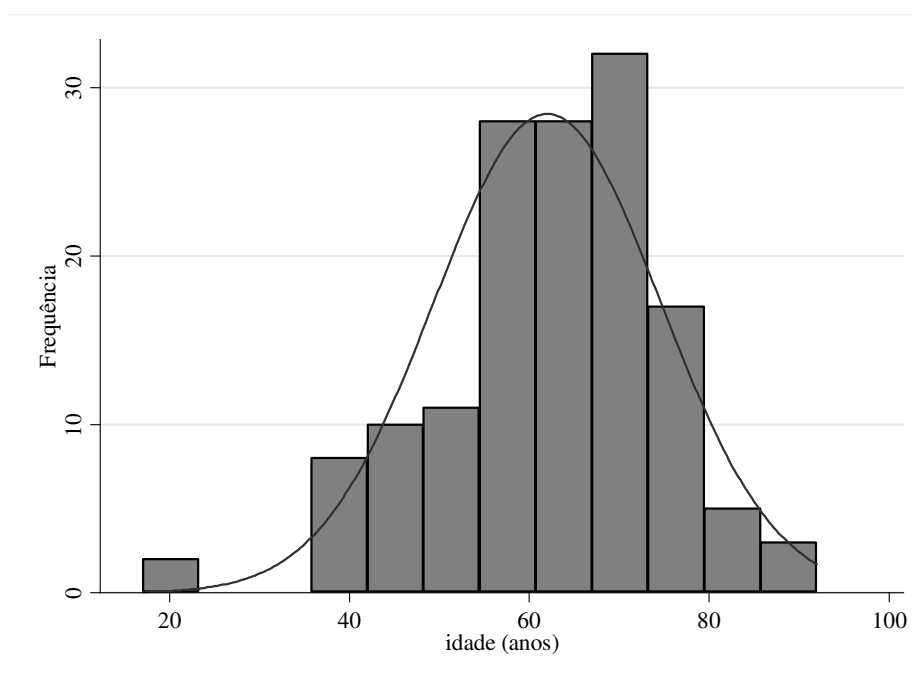


Figura 1. Histograma da idade (anos) dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. Idade representada como variável contínua. Teste de Shapiro-Wilk; $p=0,01$.

Predominaram indivíduos de cor da pele branca e gênero masculino (Tabela 1). O IMC (kg/m^2) calculado foi classificado na categoria de normalidade, segundo classificação da obesidade, na maioria dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 1. Gênero e cor da pele dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia vascular

Gênero	n (%)
Masculino	99 (68,75)
Feminino	45 (31,25)
Cor da pele	n (%)
Branca	113 (78,47)
Negra	13 (9,03)
Parda	18 (12,50)

Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo a classificação para obesidade

Classificação para obesidade	n (%)
Magreza ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$)	5 (3,47)
Normal (IMC de 18 a $24,9 \text{ kg/m}^2$)	75 (52,08)
Sobrepeso (IMC de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$)	47 (32,64)
Obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$)	17 (11,81)

O diagnóstico cirúrgico predominante nesta casuística foi o de doença arterial obliterante periférica (45,14%). A anestesia geral (inalatória ou intravenosa) foi realizada em 30,56% dos pacientes. A técnica anestésica predominante foi o bloqueio do neuro-eixo (45,83%). Nenhum paciente recebeu anestesia geral associada a bloqueio do neuro-eixo (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico cirúrgico e técnica anestésica realizada

Diagnóstico cirúrgico	n (%)
Doença arterial obliterante periférica	65 (45,14)
Obstrução arterial aguda	24 (16,67)
Aneurisma de aorta abdominal	11 (7,64)
Infecção e isquemia de membros inferiores com necessidade de amputação do membro	25 (17,36)
Estenose de carótida	8 (5,56)
Outros*	11 (7,64)
Técnica anestésica	n (%)
Geral (inalatória ou intravenosa)	44 (30,56)
Bloqueio neuro-eixo (subaracnóideo, peridural, ou duplo bloqueio)	66 (45,83)
Local com sedação	34 (23,61)

* aneurisma de artéria poplítea, tromboangeíte obliterante, aneurisma de artéria ilíaca e femoral

4.2 Análise de grupos

Houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana da idade dos pacientes por grupo (GDH>GN, GH>GN, GH>GD). Quanto ao gênero, GD apresentou menor percentual de pacientes do gênero feminino do que GDH, e GN apresentou menor percentual de pacientes do sexo feminino do que GDH, GD e GH. A mediana do IMC (kg/m^2) foi maior em GDH do que em GH. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tipo de diagnóstico cirúrgico de doença vascular arterial e tipo de anestesia administrada para o procedimento cirúrgico (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial, diagnóstico cirúrgico e tipo de anestesia administrada por grupo

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
Idade (anos) *[#]	65,5 (59,5-70)	59 (55-68)	69 (61,75-75)	53.5 (39,5-65,5)	<0,001
Gênero**					
Masculino	15 (41,67)	25 (69,44)	26 (72,22)	33 (91,67)	<0,001
Feminino	21 (58,33)	11 (30,56) ⁺	10 (27,78)	3 (8,33) ⁺⁺	
IMC (kg/m²) *^{##}	26,55 (23,35-28,64)	23,68 (21,54-26,57)	22,50 (21,32-25,93)	24,27 (22,42-25,47)	0,02
Diagnóstico**					0,10
DAOP ¹	19 (52,78)	18 (50)	14 (38,89)	14 (38,89)	
OAA ²	4 (11,11)	5 (13,89)	10 (27,78)	5 (13,89)	
Aneurisma de aorta	0	1 (2,78)	4 (11,10)	6 (16,66)	
Outros ³	13 (36,11)	12 (33,33)	8 (22,23)	11 (30,56)	
Anestesia**					0,18
Geral	10 (27,78)	9 (25)	13 (36,11)	12 (33,33)	
Bloqueio neuro-eixo	16 (44,44)	13 (36,11)	18 (50)	19 (52,78)	
Local/sedação	10(27,78)	14(38,89)	5(13,89)	5(13,89)	

1 - doença arterial obliterante periférica; 2 - obstrução arterial aguda; 3 - inclui estenose de carótida, tromboangite obliterante, infecção pós-isquemia de membros e aneurismas de artéria poplítea, ilíaca e femoral.

*Análise de variância de Kruskal Wallis - Mediana (percentil 25-75%). **Teste do qui-quadrado – número de pacientes (porcentagem). ⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GDH vs GD); ⁺⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GN vs GDH-GH). [#] pós-teste de Dunn – idade (p<0,05) - GDH>GN, GH>GN, GH>GD. ^{##} pós-teste de Dunn – IMC (p<0,05) - GDH>GH.

4.2.1 Função renal pré-operatória

A mediana dos valores de cistatina C sérica foi de 0,81 (0,69-1,02) mg/L. A mediana dos valores de creatinina plasmática foi de 0,80 (0,7-1,0) mg/dL. Pacientes do grupo GN apresentaram menores valores séricos de cistatina C (mg/L) pré-operatória que pacientes dos grupos GDH e GH. Não houve diferença significativa entre os valores pré-operatórios de creatinina plasmática (mg/dL) dos quatro grupos (Tabela 5).

Tabela 5. Marcadores de função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: cistatina C (mg/L), creatinina (mg/dL)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
Cistatina C	0,87	0,78	0,93	0,75	<0,01
(mg/L)* #	(0,71-1,14)	(0,65-0,92)	(0,80-1,24)	(0,58-0,82)	
Creatinina	0,85	0,80	0,90	0,80	0,09
(mg/dL)*	(0,70-1,02)	(0,60-0,90)	(0,80-1,20)	(0,67-0,92)	

*Análise de variância de Kruskal Wallis - Mediana (percentil 25-75%). # pós-teste de Dunn – cistatina C (p<0,05) - GDH>GN, GH>GD, GH>GN.

Quanto ao RFG (Larsson) e RFG (MDRD), o grupo GN apresentou maior porcentagem de pacientes com RFG maior que 90 mL/min/1,73 m² por ambas as equações. Pelo RFG (CG), apenas GH diferiu de GDH e GD (Figura 2; Tabela 6). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao estágio de função renal pré-operatório (Tabela 7).

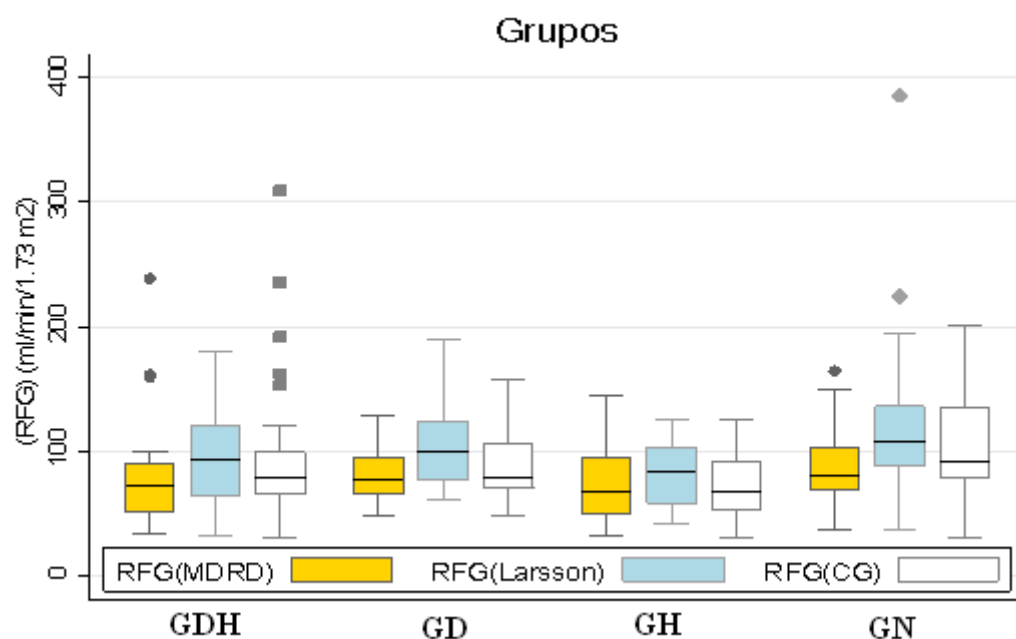


Figura 2. Estimativas do ritmo de filtração glomerular pré-operatório pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG) por grupo. Mediana e quartis 25 e 75%.

Tabela 6. Função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(MDRD), RFG(Larsson) e RFG(CG)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
RFG (MDRD)*#	70,14 (54,37-84,85)	78,27 (64,08-103,30)	67,97 (49,93-95,05)	83,71 (72,51-122,85)	<0,001
RFG (Larsson)*#	91,42 (65,28-117,98)	105,71 (87,00-133,04)	84,08 (58,74-102,36)	111,17 (98,60-151,16)	<0,001
RFG (CG)*#	92,59 (72,42-118,65)	93,39 (74,93-129,86)	70,02 (54,82-104,46)	104,46 (75,83-151,80)	0,03

*Análise de variância de Kruskal Wallis - Mediana (percentil 25-75%). #Pós-teste de Dunn ($p < 0,05$): (MDRD) GDH<GD>GH; (Larsson) GDH<GD; GDH>GH;GD>GH;GH<GN; (CG) GDH>GH;GD>GH<GN.

Tabela 7. Função renal pré-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: estágio da função renal pelo ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
RFG(Larsson)*					<0,01
<60 (mL/min/1,73 m ²)	7 (19,44%)	1 (2,78%)	10 (27,78%)	2 (5,56%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	10 (27,78%)	10 (27,78%)	11 (30,56%)	6 (16,66%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	19 (52,78%)	25 (69,44%)	15 (41,66%)	28 (77,78%) ⁺⁺	
RFG(MDRD)*					0,014
<60 (mL/min/1,73 m ²)	9 (25%)	2(5,56%)	10 (27,78%)	2 (5,56%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	16 (44,44%)	16 (44,44%)	14 (38,89%)	11 (30,55%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	11 (30,56%)	18 (50%)	12 (33,33%)	23(63,89%) ⁺⁺	
RFG(CG)*					0,009
<60 (mL/min/1,73 m ²)	4(11,11%)	1(2,78%)	12(33,33%)	6(16,67%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	12(33,33%)	14(38,89%)	13(36,11%) ⁺⁺⁺	8(22,22%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	20(55,56%)	21(58,33%)	11(30,56%) ⁺⁺⁺	22(61,11%)	

*Teste do qui-quadrado – número de pacientes (porcentagem). ⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GDH vs GD); ⁺⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GN vs GDH-GH). ⁺⁺⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GH vs GDH-GD).

4.3 Função renal pós-operatória

A mediana dos valores de cistatina C sérica foi de 0,74 (0,60-0,97) mg/L. A mediana dos valores de creatinina plasmática foi de 0,80 (0,7-1,0) mg/dL. Pacientes do grupo GN apresentaram menores valores plasmáticos de cistatina C que pacientes dos grupos GDH e GH. Não houve diferença significativa entre os valores pós-operatórios de creatinina plasmática dos quatro grupos (Tabela 8). Somente um paciente do grupo GN com diagnóstico de aneurisma de aorta infra-renal não-roto evoluiu para LRA nas primeiras 24 horas de pós-operatório (em M1 creatinina=1.3mg/dL, cistatina C=1.77 mg/L e em M2 creatinina =2.7mg/dL, cistatina C=2.74 mg/L) e sem anúria. Ocorreram ainda dois outros casos de LRA instalada após 24 horas de pós-operatório. Os três pacientes evoluíram para óbito (Tabela 8).

Tabela 8. Marcadores de função renal pós-operatória por grupo em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial: cistatina C (mg/L), creatinina (mg/dL)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
Cistatina C (mg/L)* #	0,81 (0,62-1,07)	0,68 (0,55-0,79)	0,88 (0,69-1,11)	0,65 (0,53-0,76)	<0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,85 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,02)	0,054

*Análise de variância de Kruskal Wallis - Mediana (percentil 25-75%). # pós-teste de Dunn – cistatina C (p<0,05) - GDH>GN, GDH<GH, GD<GH, GH>GN.

Tabela 9. Características dos pacientes que evoluíram para lesão renal aguda no pós-operatório

Grupo	Idade (anos)	Gênero	Creatinina (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Cistatina C (mg/L)	Cistatina C (mg/L)	Diagnóstico
			M1	M2	M3	M4	
GN	92	F	0,70	0,68	0,80	0,6	OAA*
GH	76	M	0,90	1,14	0,80	1,00	DAOP**
GN	78	M	1,13	2,64	1,77	2,74	Aa***

* obstrução arterial aguda; ** doença arterial obliterante periférica; *** aneurisma de aorta abdominal

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas estimativas do RFG pelas três equações (Figura 3; Tabela 10). Pela estimativa do RFG(Larsson) e RFG(CG), o grupo GH apresentou menor porcentagem de pacientes com RFG maior que 90 mL/min/1,73 m². Pelo RFG(CG), apenas GH diferiu de GDH e GD. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao estágio pós-operatório de função renal (Tabela 11).

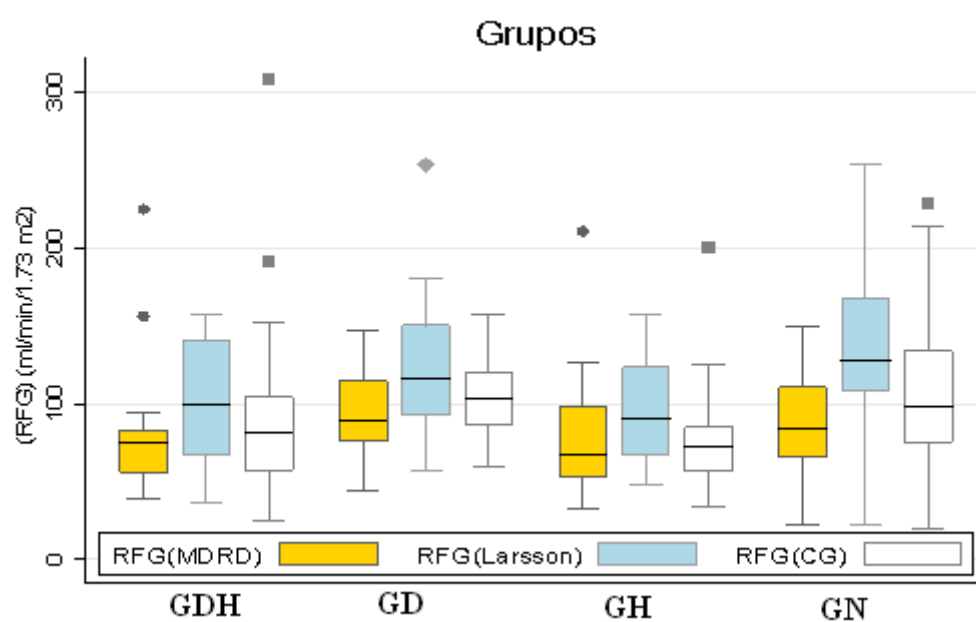


Figura 3. Estimativas do ritmo de filtração glomerular pós-operatório pelas equações de RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG) por grupo. Mediana e quartis 25 e 75%.

Tabela 10. Função renal pós-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(MDRD), RFG(Larsson) e RFG(CG)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
RFG (MDRD)*#	74,82 (58,37-79,39)	90,38 (70,76-114,94)	67,35 (52,96-98,21)	84,47 (69,03-118,66)	0,003
RFG (Larsson)*#	100,79 (70,55-141,22)	124,53 (103,59-161,50)	90,78 (67,51-123,38)	131,77 (108,77-171,27)	<0,001
RFG (CG)*#	98,95 (77,73-115,94)	109,73 (87,39-142,55)	74,91 (59,14-97,26)	109,71 (77,76-149,50)	<0,001

*Análise de variância de Kruskal Wallis - Mediana (percentil 25-75%). #Pós-teste de Dunn ($p < 0,05$): (MDRD) GDH<GD>GH; (Larsson) GDH<GD-GDH>GH-GD>GH-GH<GN; (CG) GDH>GH-GD>GH<GN.

Tabela 11. Função renal pós-operatória em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial por grupo: estágio da função renal pelo ritmo de filtração glomerular estimado pelas equações RFG(Larsson), RFG(MDRD) e RFG(CG)

	Grupos				p
	GDH	GD	GH	GN	
RFG(Larsson)*					0,001
<60 (mL/min/1,73 m ²)	4(11,11%)	1(2,78%)	14(38,89%)	1(2,78%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	9(25%)	4(11,11%)	14(38,89%)	7(19,44%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	23(63,89%)	31(86,11%) ⁺	8(22,22%) ⁺⁺	28(77,78%)	
RFG(MDRD)*					0,014
<60 (mL/min/1,73 m ²)	10 (27,78%)	6(16,67%)	14 (38,89%)	6 (16,67%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	21 (58,33%)	12 (33,33%)	12 (33,33%) ⁺⁺	14 (38,89%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	5 (13,89%)	18 (50%)	10 (27,78%)	16(44,44%)	
RFG(CG)*					0,009
<60 (mL/min/1,73 m ²)	1 (2,78%)	3 (8,33%)	10 (27,78%)	6 (16,67%)	
60 – 90 (mL/min/1,73 m ²)	13 (36,11%)	7 (19,45%)	15 (41,67%)	8 (22,22%)	
> 90 (mL/min/1,73 m ²)	22 (61,11%)	26 (72,22%)	11 (30,55%) ⁺⁺	22 (61,11%)	

*Teste do qui-quadrado – número de pacientes (porcentagem). ⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GDH vs.GD); ⁺⁺p<0,05 teste de qui-quadrado de partição (GH vs. GDH-GD).

4.3 Comparação entre RFG pré- e pós-operatório por grupo

O RFG(Larsson) aumentou em todos os grupos em M2 (p<0,05), enquanto que o RFG(MDRD) aumentou somente em GDH e GD. Não houve diferença entre os valores de M1 e M2 pelo RFG(CG) em nenhum dos grupos (Figura 4).

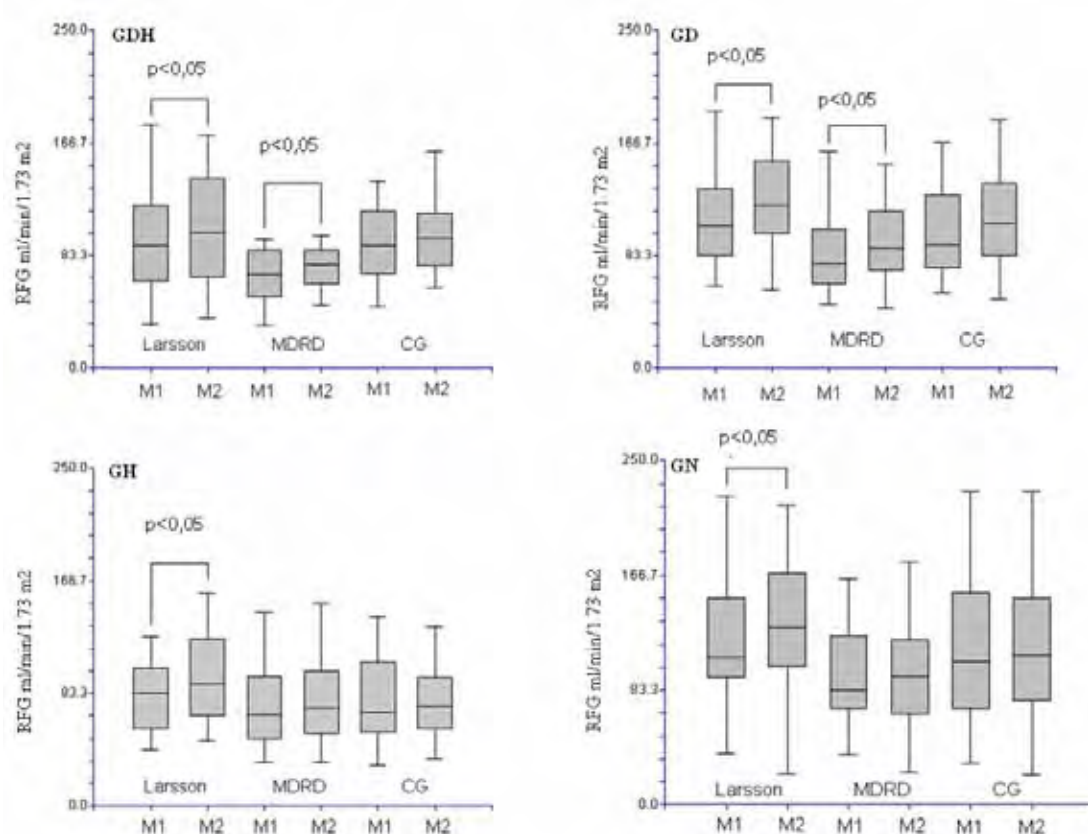


Figura 4. Comparação entre os ritmos de filtração glomerular estimados (mL/min/1,73 m²) pelas equações de Larsson, MDRD e Cockcroft-Gault em M1 (pré-operatório) e M2 (pós-operatório) em pacientes submetidos à cirurgia arterial nos quatro grupos (Teste de Wilcoxon).

4.4 Concordância entre as equações para estimativa do RFG

4.4.1 Período pré-operatório

A média do RFG estimado pela equação RFG(MDRD) foi de $83,56 \pm 36,43$ mL/min/1,73 m², a média pela equação RFG(Larsson) foi de $104,04 \pm 46,81$ mL/min/1,73 m² e a média pela equação RFG(CG) foi de $103,64 \pm 55,61$ mL/min/1,73 m² ($p < 0,05$).

A diferença entre as médias das equações RFG(MDRD) e RFG(Larsson) foi de 20,47 mL/min/1,73 m² e a diferença entre as médias das equações RFG(Larsson) e

RFG(CG) foi de 0,39 mL/min/1,73 m². A diferença entre as médias das equações RFG(Larsson) e RFG(MDRD) diferiu significativamente da diferença entre as médias das equações RFG(CG) e RFG(Larsson) ($p < 0,05$). Os limites de concordância estimados entre as equações RFG(MDRD) e RFG(Larsson) foram 94,40 mL/min/1,73 m² – limite superior (95% IC: 83,77;105,06 mL/min/1,73 m²) - e (-53,46 mL/min/1,73 m²) - limite inferior (95% IC: -64,12;-42,83 mL/min/1,73 m²) (Figura 5). Os limites de concordância entre as equações RFG(CG) e RFG(Larsson) foram 108,77 mL/min/1,73 m² – limite superior (95% IC: 92,40;123,62 mL/min/1,73 m²) e -107,99 mL/min/1,73 m² – limite inferior (95% IC: -124,40; -93,19 mL/min/1,73 m²) (Figura 6). Comparando-se o intervalo entre os limites de concordância, observa-se maior distância entre os limites das equações RFG(Larsson) e RFG(CG) do que entre os limites das equações RFG(Larsson) e RFG(MDRD).

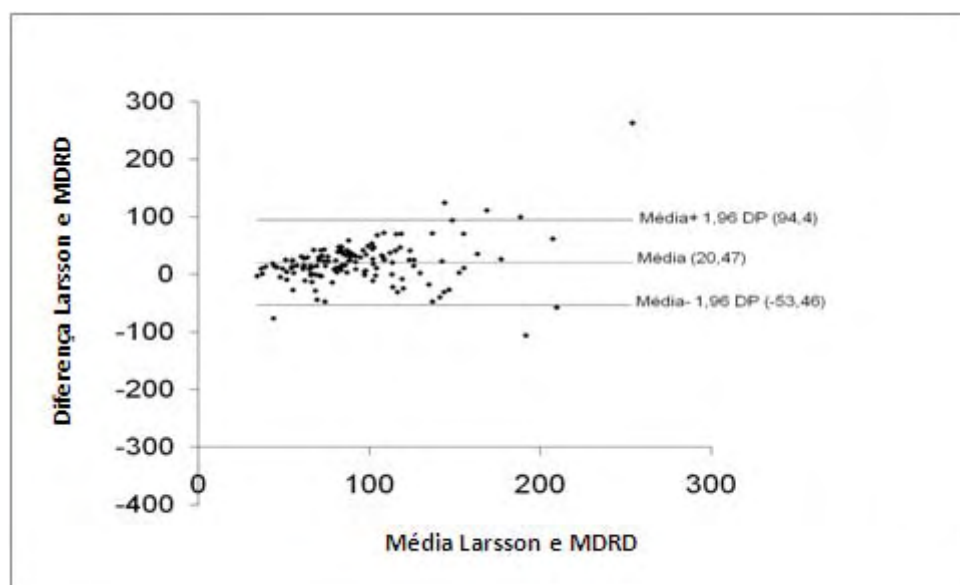


Figura 5. Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(MDRD) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.

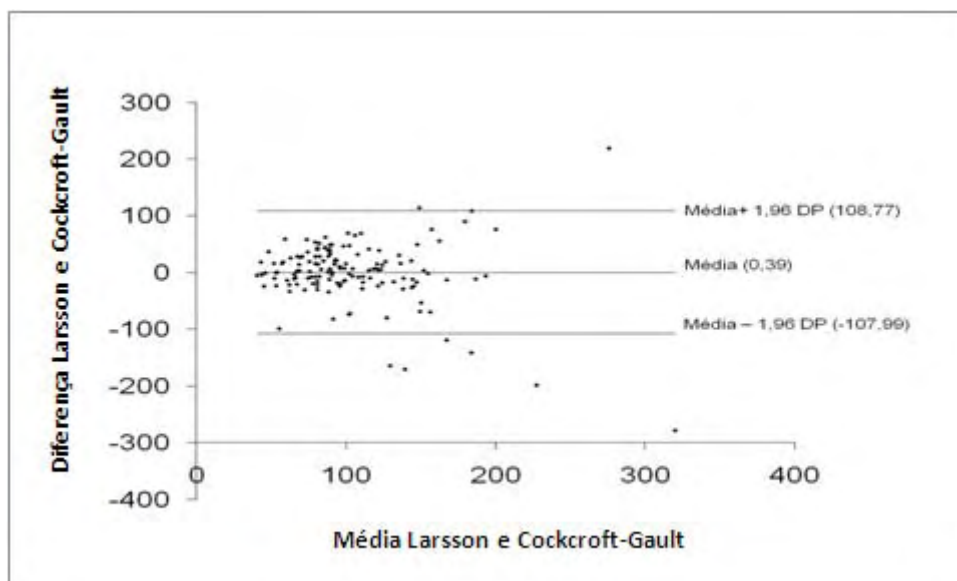


Figura 6. Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(CG) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.

4.4.2 Período pós-operatório

A média do RFG estimado pela equação RFG(MDRD) foi de $89,92 \pm 55,24$ mL/min/1,73 m², pela equação RFG(Larsson) foi de $120,81 \pm 57,57$ mL/min/1,73 m² e pela equação RFG(CG) foi de $116 \pm 20,73$ mL/min/1,73 m² ($p < 0,05$). A média dos valores de creatinina e cistatina C sanguíneos foi de $0,82 \pm 0,30$ mg/dL e $0,80 \pm 0,31$ mg/L, respectivamente. A diferença entre as médias das equações RFG(MDRD) e RFG(Larsson) foi $30,88$ mL/min/1,73 m² e a diferença entre as médias das equações RFG(Larsson) e RFG(CG) foi de $4,58$ mL/min/1,73 m². A diferença entre as médias das equações RFG(Larsson) e RFG(MDRD) foi significativamente diferente da diferença entre as médias das equações RFG(CG) e RFG(Larsson) ($p < 0,05$). Os limites de concordância para as equações RFG(MDRD) e RFG(Larsson) foram $162,66$ mL/min/1,73 m² – limite superior (95% IC: $143,69; 181,63$ mL/min/1,73 m²) e -100

mL/min/1,73 m² - limite inferior (95% IC: -119,86;-81,92 mL/min/1,73 m²) (Figura 7). Os limites de concordância estimados pela equação RFG(CG) e RFG(Larsson) foram 214,36 mL/min/1,73 m² – limite superior (95% IC: 184,16;244,56 mL/min/1,73 m²) e - 205 mL/min/1,73 m² – limite inferior (95% IC: -235,39; -147,56 mL/min/1,73 m²) (Figura 8). Comparando-se o intervalo entre os limites de concordância, há maior distância entre estes limites para as equações RFG(CG) e RFG(Larsson) quando se compara com a distância entre os limites obtidos com as equações RFG(Larsson) e RFG(MDRD).

No período pós-operatório, a diferença entre as médias das equações RFG(Larsson) e RFG(MDRD) e das equações RFG(Larsson) e RFG(CG) foi maior do que no período pré-operatório ($p < 0,05$). O intervalo entre os limites de concordância no período pós-operatório mostrou-se mais amplo em relação ao período pré-operatório.

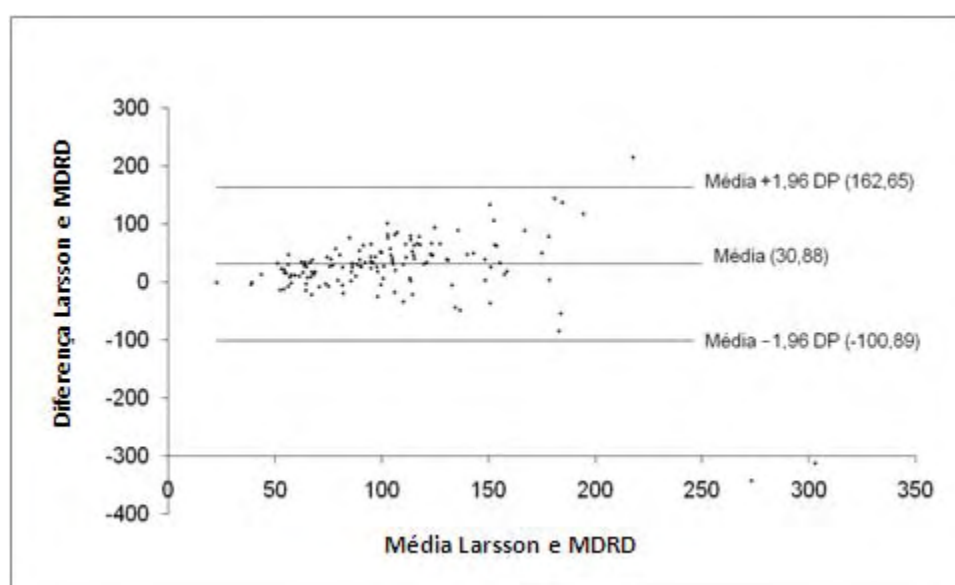


Figura 7. Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(MDRD) no período pós-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.

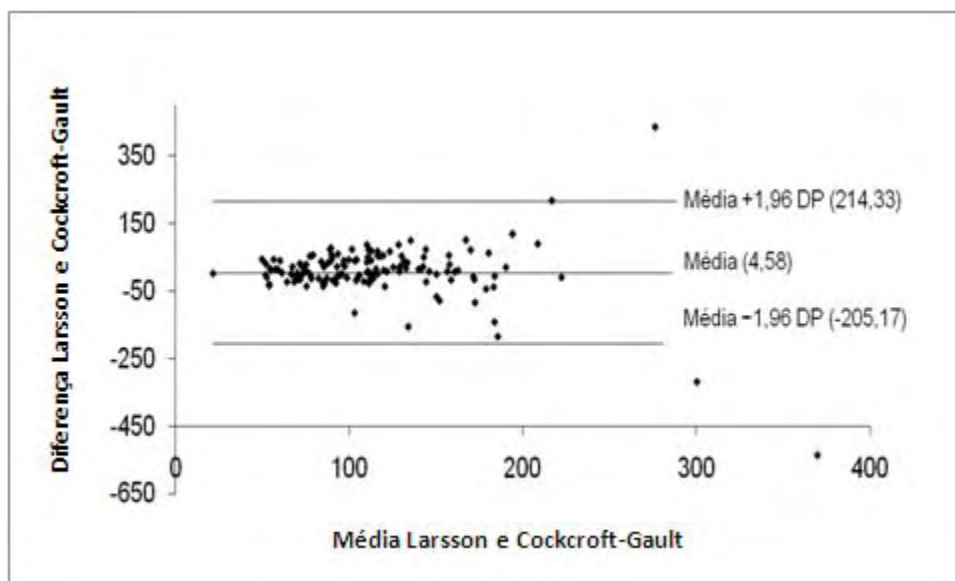


Figura 8. Análise de Bland-Altman: RFG(Larsson) e RFG(CG) no período pré-operatório em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia arterial. O eixo y apresenta a diferença entre as duas estimativas do RFG e o eixo x, a média delas. DP - desvio padrão.

4.5 Função tubular

Os grupos não foram diferentes quanto a enzima γ GT e as relações (γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr) em M1 e M2. FA diferiu nos grupos em M1 e M2 (GDH>GD) e FA/Ucr em M1 (GD<GH>GN). Houve aumento dos valores de γ GT, γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr em M2 no grupo GN (Tabela 12).

Tabela 12. Comparação das enzimas tubulares e relações entre o período pré-operatório (M1) e pós-operatório (M2) por grupo

Enzimas tubulares	Grupos			
	GDH	GD	GH	GN
FA				
M1 ⁺	26,5(20-35)	19,5(16-27)	25,5(18,7-33)	24(18-30)
M2 ⁺⁺	25,5(23,7-42)	21(18,7-24,2)	25,5(19,7-35)	26(20-29,5)
γGT				
M1	33(22,5-53,2)	39,5(23,7-59)	37(23-69,2)	33(26,5-55,7)
M2	43(28-65,7)	39,5(26,7-71,5)	49(27,7-76,2)	56(38,7-82,2)*
FA/Ucr				
M1 ⁺	4,99(3,5-8,0)	3,66(2,1-5,2)	5,5(3,4-7,5)	3,72(2,19-5,21)
M2	5,87(4,1-13,1)	3,97(2,5-7,1)	4,72(3,1-7,1)	4,88(2,82-6,81)
γGT/Ucr				
M1	6,62(4,1-8,4)	7,03(4,8-9,0)	7,03(5,6-11,9)	6,02(4,2-8,3)
M2	7,16(5,7-14,7)	7,64(5,0-15,8)	7,36(6,1-13,4)	8,8(5,7-13,1)*
FA x γGT/Ucr				
M1	140,7(104,0-361,6)	141,7(84,0-210,7)	181,02(127,4-386,0)	125,2(76,3-285,1)
M2	208,5(106,7-524,0)	137,38(73-274,8)	184,21(111,0-379,3)	186,33(73,7-300,6)*

Mediana (percentil 25-75%). FA –fosfatase alcalina (U/L); γGT - γ-gamaglutamiltransferase (U/L); Ucr- creatinina urinária (mmol/L). Linhas representam os momentos M1 e M2.

* Wilcoxon T teste entre M1 e M2 por grupo - M1 difere de M2 (p<0,05)

+ Análise de Kruskal Wallis entre grupos no mesmo momento (M1) - FA (GDH>GD); FA/Ucr (GD<GH>GN).

++ Análise de Kruskal Wallis entre grupos no mesmo momento (M2) – FA (GDH>GD)

A mediana de tempo anestésico-cirúrgico foi de 115 min em GDH, 120 min em GD, 235 min em GH e 180 min em GN (p=0,01; GD<GH). Não houve correlação entre a idade, o tempo anestésico-cirúrgico e a variação das enzimas urinárias e relações nos grupos.

Por meio do RFG(MDRD), observou-se que não houve diferença entre valores pré-operatórios das enzimas tubulares e relações por estágio de função renal pré-operatório (p>0,05). No pós-operatório, pacientes com função renal não comprometida

(maior que 90 mL/min/1,73 m²) apresentaram maiores valores de FA/Ucr e FA x γ GT/Ucr do que pacientes com função renal pouco comprometida (60-90 mL/min/1,73 m²) e aqueles com função renal comprometida (<60 mL/min/1,73 m²) apresentaram maiores valores de FA x γ GT/Ucr do que os com função renal pouco comprometida. Pacientes com função renal não comprometida apresentaram aumento dos valores de γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr em M2 e aqueles com função renal pouco comprometida (60-90 mL/min/1,73 m²) apresentaram aumento dos valores de γ GT em M2 (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação dos valores das enzimas tubulares e relações entre o período pré-operatório (M1) e pós-operatório (M2) por estágio de função renal pré-operatório por meio do ritmo de filtração glomerular obtido pela equação MDRD

Enzimas tubulares	RFG(MDRD) pré-operatório		
	<60 (mL/min/1,73 m ²) (n=19) (a)	60-90 (mL/min/1,73 m ²) (n=50) (b)	> 90 (mL/min/1,73 m ²) (n=75) (c)
FA			
M1	27 (23,5-22,4)	20(18-29)	24(18,5-30,5)
M2	29 (22,0-40,0)	24,5(20-29)	24(19,5-33,0)
γGT			
M1	48(20,5-81,5)	31(22,2-47,7)	35(26,5-67)
M2	47 (25,0-109,0)	46,0(27,2-76,5)*	47(29,5-72,5)
FA/Ucr			
M1	4,49(3,0-8,1)	3,89(2,2-5,8)	4,59(2,9-6,5)
M2 ⁺	6,74(3,3-9,2)	3,85(2,4-6,5)	5,4(3,5-8,0)
γGT/Ucr			
M1	6,69(5,2-10,8)	6,33(3,8-7,6)	6,74(5,1-11,2)
M2	8,79 (6,0-18,0)	6,97(4,9-12,0)	8,74(6,1-16,5)*
FA x γGT/Ucr			
M1	184,2(116-332,5)	133,79(84,5-163,7)	156,41(104,1-388,4)
M2 ⁺	199,92(118,7-434,7)	116,02(62,5-249,8)	219,3(112,2-430,9)*

Mediana (percentil 25-75%). FA - fosfatase alcalina (U/L); γ GT - γ -glutamilttransferase (U/L); Ucr – creatinina urinária (mmol/L).

* Teste T de Wilcoxon entre momentos de cada estágio de função renal (p<0,05).

⁺Análise de Kruskal Wallis entre estágios de função renal no mesmo momento (p<0,05). Pós-teste de Dunn – FA/Ucr (M2) (c)>(b); FA x γ GT /Ucr (M2) (c)>(b); (a)>(b).

Considerando-se todas as medidas de pressão arterial, a mediana do percentual de eventos hipotensivos foi de 8,10% em GDH, 12,83% em GD, 14,74% em GH e 27,97% em GN ($p < 0,005$; $GN > GDH$; $GN > GD$). Não houve correlação entre a variação das enzimas urinárias e o percentual de eventos hipotensivos em nenhum dos grupos.

Não houve correlação entre a variação da cistatina C e a variação das enzimas urinárias e relações em nenhum dos grupos (Tabela 14).

Tabela 14. Correlação de Spearman entre a variação da cistatina C e a variação das enzimas tubulares e relações por grupo de pacientes (G1-G4)

Variação-enzimas e relações	Grupos							
	GDH		GD		GH		GN	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
FA	-0,02	0,89	-0,24	0,15	-0,12	0,46	0,14	0,38
FA/Ucr	-0,26	0,12	0,02	0,89	-0,02	0,90	0,006	0,99
γGT	0,00	0,98	-0,24	0,15	0,26	0,12	-0,09	0,58
	2							
γGT/Ucr	-0,12	0,47	-0,29	0,08	-0,02	0,89	-0,22	0,17
Fa x γGT/Ucr	-0,27	0,11	0,14	0,40	-0,19	0,10	0,04	0,79

FA - fosfatase alcalina (U/L); γ GT - γ -glutamilttransferase (U/L); Ucr – creatinina urinária (mmol/L).

4.6 Hemodiluição e a interferência na avaliação da função renal

A média dos valores séricos de cistatina C no pré e pós-operatório foi de $0,88 \pm 0,29$ mg/L e $0,80 \pm 0,31$ mg/L, respectivamente ($p < 0,0001$). A média dos valores de cistatina C no pré-operatório no gênero feminino foi de $1,02 \pm 0,47$ mg/L e no gênero masculino, de $0,81 \pm 0,25$ mg/L ($p < 0,0001$). A média dos valores de IMC foi de $24,77 \pm 4,08$ kg/m². Não houve correlação estatisticamente significativa entre os valores

do IMC e os de cistatina C pré-operatórios ($p=0,92$). Houve correlação estatisticamente significativa entre idade e os valores de cistatina C pré-operatórios ($r=0,42$; $p<0,001$).

Em 76,39 % dos pacientes analisados houve diminuição dos valores de cistatina C no pós-operatório e em 23,61 % houve aumento. Em 65,28% dos pacientes os valores de cistatina C encontraram-se dentro do intervalo de normalidade fornecido pelo fabricante tanto no pré como no pós-operatório e em 7,63% dos pacientes os valores encontraram-se aumentados ($>0,95$ mg/L) no pré-operatório e normalizaram-se no pós-operatório. O percentual de diminuição dos valores de cistatina C no pós-operatório foi de $16,21\pm 11,31\%$ (Figura 9).

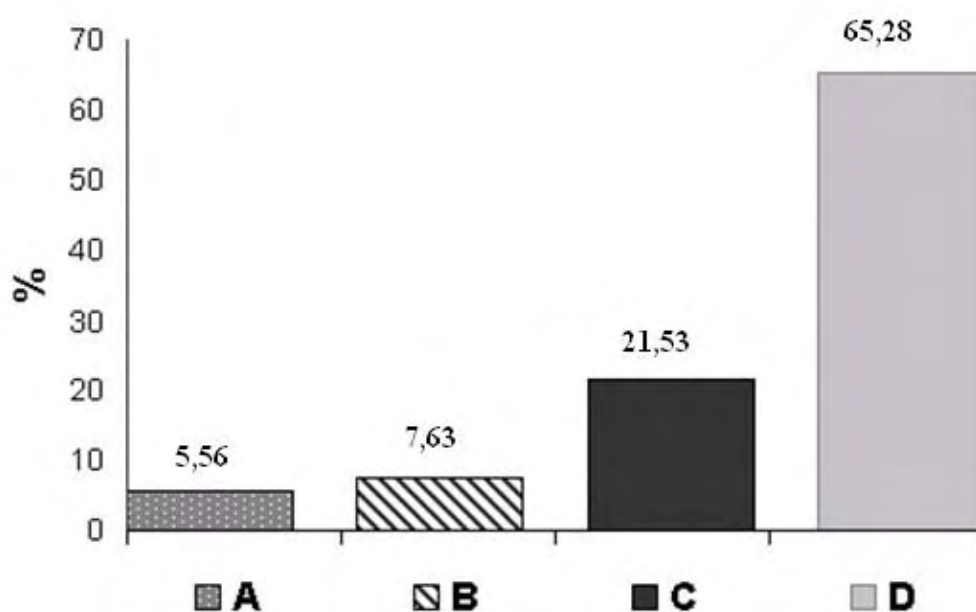


Figura 9. Distribuição do percentual de pacientes com valores absolutos de cistatina C no pré- e pós-operatório quanto ao “status” de normalidade do intervalo de referência fornecido pelo fabricante. (A) – Valores pré-operatórios normais e pós-operatórios aumentados; (B) – Valores pré-operatórios aumentados e pós-operatórios normais; (C) – Valores pré e pós-operatórios aumentados; (D)- Valores pré e pós-operatórios normais.

A média dos valores plasmáticos de creatinina no pré e pós-operatório foi de $0,85 \pm 0,26$ mg/dL e $0,82 \pm 0,30$ mg/L, respectivamente ($p < 0,0001$). Em 43,75% dos pacientes analisados houve aumento dos valores de creatinina no pós-operatório e em 56,25 % houve diminuição. O percentual de diminuição dos valores de creatinina no pós-operatório foi de $10,76 \pm 8,92\%$ e o percentual de aumento foi de $19,30 \pm 13,14\%$.

A média dos valores plasmáticos de albumina no pré e pós-operatório foi de $3,19 \pm 0,73$ g/dL e $2,69 \pm 0,67$ g/dL, respectivamente ($p < 0,0001$). Houve diminuição da albumina no pós-operatório em 90,97% dos pacientes. O percentual de diminuição da albumina foi de $19,25 \pm 10,85\%$. A média dos valores plasmáticos de globulina no pré e pós-operatório foi de $3,27 \pm 0,51$ g/dL e $2,94 \pm 0,51$ g/dL, respectivamente ($p < 0,0001$). Houve diminuição da globulina em 86,11% dos pacientes. O percentual de diminuição da globulina foi de $14,27 \pm 8,32\%$. A média da osmolaridade plasmática no pré e pós-operatório foi de $274,25 \pm 44,82$ mOsm/L e $258,83 \pm 41,85$ mOsm/L, respectivamente ($p < 0,0001$). Houve diminuição da osmolaridade plasmática em 69,44% dos pacientes. O percentual de diminuição da osmolaridade plasmática foi de $12,05 \pm 9,95\%$.

Houve fraca correlação entre a variação da creatinina plasmática e a variação da osmolaridade plasmática ($r=0,19$; $p=0,01$) (Figura 10).

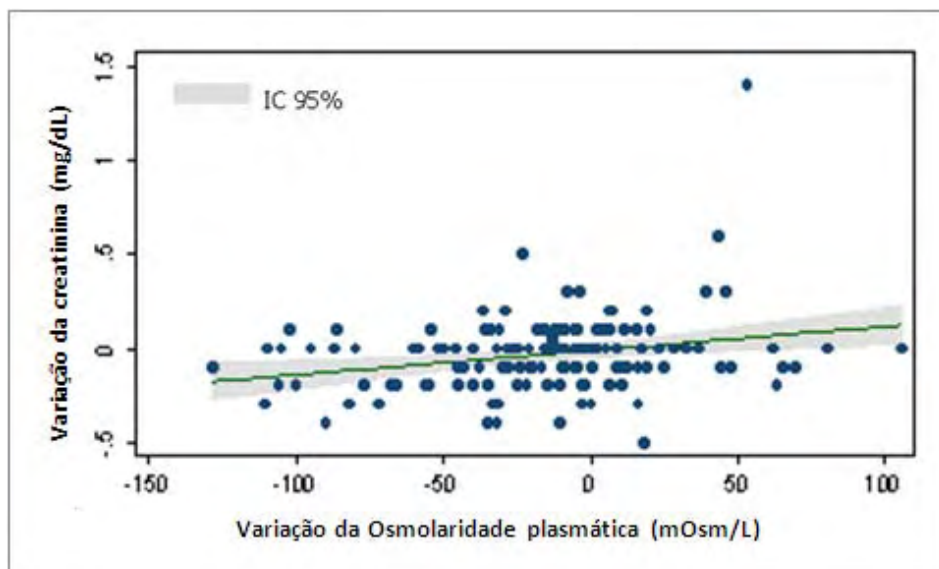


Figura 10. Correlação entre variação pré e pós-operatória da osmolaridade plasmática (mOsm/L) e a variação pré e pós-operatória de creatinina plasmática (mg/dL). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.

Houve correlação moderada entre a variação da cistatina C e a variação da osmolaridade plasmática ($r=0,41$; $p<0,0001$) (Figura 11). Não houve correlação entre a variação da globulina e a variação da cistatina C entre o pré e pós-operatório ($p=0,75$) (Figura 12).

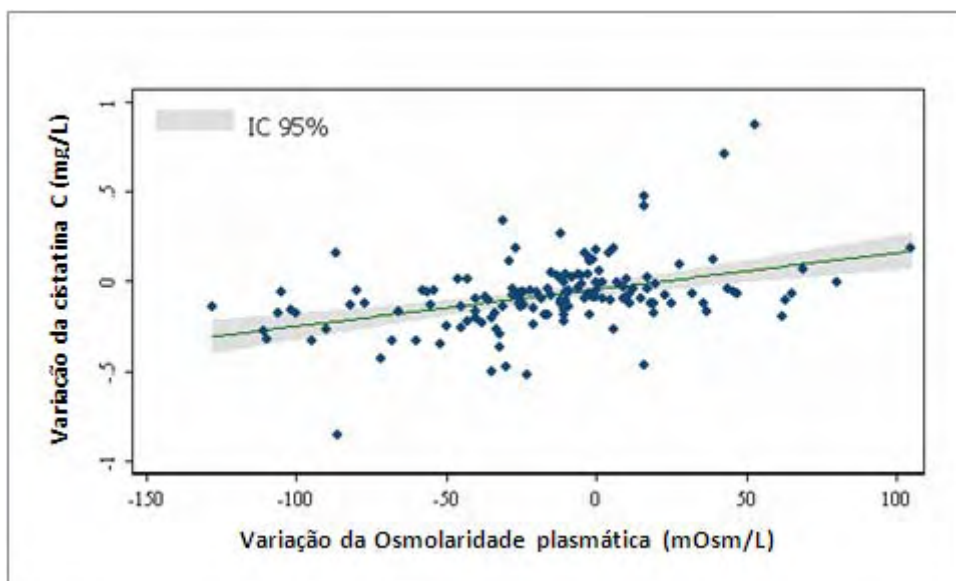


Figura 11. Correlação entre variação pré e pós-operatória da osmolaridade plasmática (mOsm/L) e a variação pré e pós-operatória da cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.

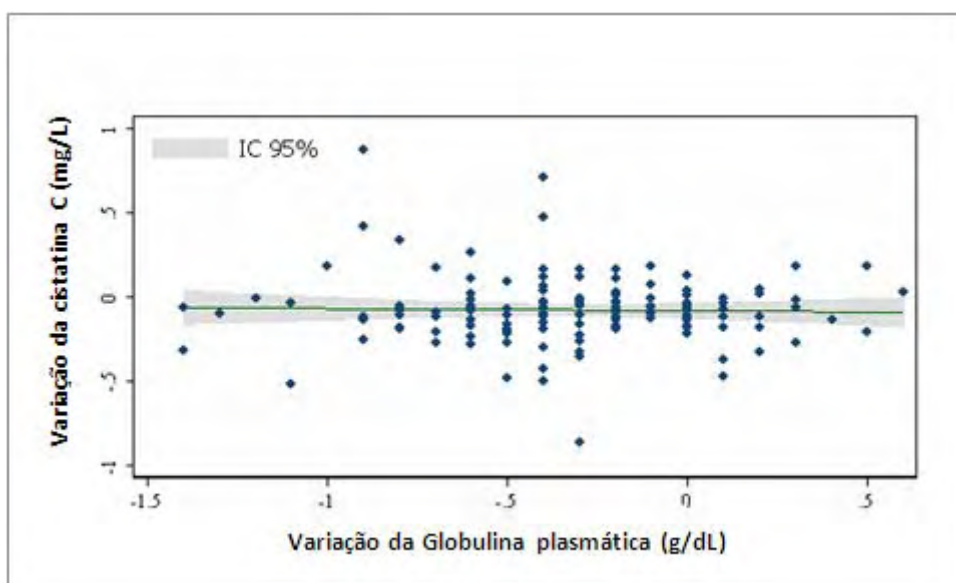


Figura 12. Correlação entre a variação pré e pós-operatória da globulina plasmática (g/dL) e a variação pré e pós-operatória de cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.

Houve fraca correlação entre a variação de albumina e a variação de cistatina C ($r=0,16$; $p=0,04$) (Figura 13). Na análise da variação da albumina, globulina e osmolaridade plasmática, houve fraca correlação entre a variação da albumina e a variação da osmolaridade plasmática ($r=0,16$; $p=0,05$) e não houve correlação ($r=-0,02$; $p=0,75$) entre a variação da globulina e a variação da osmolaridade plasmática.

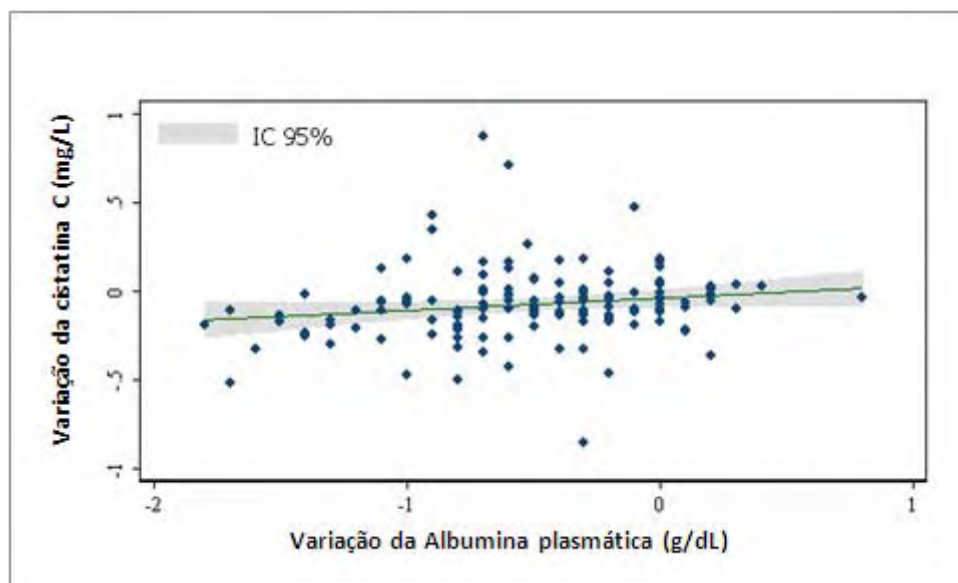


Figura 13. Correlação entre variação pré e pós-operatória da albumina plasmática (g/dL) e variação pré e pós-operatória da cistatina C sérica (mg/L). Correlação de Pearson. IC- Intervalo de confiança de 95%.

No modelo de regressão linear múltipla ($F=8,07$; $p<0,001$) das variáveis exploratórias analisadas (variação da globulina, variação da albumina, variação da osmolaridade plasmática e idade), somente a variação da osmolaridade plasmática entre o pré e pós-operatório apresentou coeficiente β parcial de regressão estatisticamente significativo (Tabela 15). Incluindo-se a variável dicotômica, uso de diurético no modelo, não houve alteração da relação entre variação da osmolaridade e variação da cistatina C.

Tabela 15. Modelo de regressão linear múltipla dos fatores associados à variação da cistatina C (mg/L) entre o pré e pós-operatório

Variáveis analisadas	Coefficiente β	Erro padrão	t	P	Intervalo de confiança 95%
Osmolaridade ¹ (mOsm/L)	0,0020	0,0003	5,07	<0,001	0,0011899-0,0027126
Albumina ¹ (g/dL)	-0,0568	0,0360	1,58	0,117	-0,0144072-0,128046
Globulina ¹ (g/dL)	-0,0517	0,0440	-1,17	0,242	-0,1388359-0,0353683
Idade (anos)	-0,0005	0,0012	-0,45	0,990	-0,0029561-0,0018593

(F=8,07; p<0,001; R²=0,16). Uso de diurético (t=0,03; p=0,86). 1- refere-se à variação entre os valores pré e pós-operatórios.

5 DISCUSSÃO

Lesão renal aguda no PO é evento freqüente em pacientes cirúrgicos submetidos a cirurgias de grande porte. Diabetes, hipertensão, doença vascular arterial e idade avançada são fatores que aumentam o risco de LRA, piorando o prognóstico pós-operatório e aumentando a morbidade e a mortalidade. As primeiras 24 horas de PO são essencialmente importantes para implementar medidas que visam melhor perfusão renal e combate a fatores potencialmente lesivos aos rins. Com o desenvolvimento de novos marcadores de lesão renal, como a cistatina C e as enzimas urinárias, torna-se fundamental estudar a aplicabilidade diagnóstica desses marcadores em pacientes graves com diferentes doenças associadas e submetidos ao estresse anestésico-cirúrgico. Neste estudo, que focaliza as primeiras 24 horas de PO, a cistatina C apresentou perfil diagnóstico não compatível com aquele apresentado pela creatinina, e as enzimas tubulares urinárias apresentaram perfil influenciado por doenças associadas, como diabetes e hipertensão, o que afeta sua capacidade de detectar disfunção tubular no PO, dependendo do grupo de pacientes estudado.

Esta coorte de pacientes submetidos à cirurgia vascular contemplou predominantemente indivíduos de faixa etária acima dos 60 anos. Pacientes exclusivamente diabéticos, com o agravamento da doença e a associação com doença vascular arterial, tendem a apresentar hipertensão arterial, concomitantemente ao diabetes, com o avançar da idade (Silva et al., 2003). Nesta pesquisa, pacientes exclusivamente diabéticos apresentaram menor mediana e percentis de idade do que pacientes do grupo GH e GDH.

Quanto ao IMC, GDH apresentou maior mediana do que GH. Indivíduos diabéticos, em faixas etárias mais avançadas, tendem a apresentar acúmulo de gordura corporal e tendência ao sobrepeso, fator este inexistente no grupo dos exclusivamente hipertensos. Cerca de 80% dos diabéticos tipo 2 têm sobrepeso ou obesidade e o acúmulo de gordura, principalmente intra-abdominal, pode levar a aumento da resistência insulínica e pior controle dos níveis glicêmicos (Hanson et al., 2002). Obesidade em pacientes diabéticos está fortemente relacionada à doença renal crônica (Zhang et al., 2008). Tais fatos podem contribuir para explicar pior estágio de função renal pré-operatório no grupo GDH, comparado ao GD, uma vez que os pacientes de GDH apresentaram maior IMC, além de terem outro importante fator para disfunção renal, a hipertensão arterial.

Em estudo epidemiológico que descreveu o perfil dos pacientes com doença arterial obliterante periférica, na cidade de Botucatu, Estado de São Paulo (Yoshida et al., 2008), observou-se que a maioria dos acometidos era do gênero masculino, faixa etária acima dos 60 anos e da cor branca, perfil similar ao desta pesquisa.

Este estudo incluiu pacientes essencialmente suscetíveis à lesão renal aguda no período perioperatório. Doença arterial periférica é importante fator de risco pré-operatório associado ao desenvolvimento de LRA, aumentando em 5,7 vezes o risco no PO (Stallwoold et al., 2004; Kochi et al., 2008). A "condição aterosclerótica" desses pacientes predispõe à piora aguda da função renal após procedimento cirúrgico. Neste estudo, a doença arterial periférica representou a maioria dos diagnósticos cirúrgicos nos pacientes diabéticos e o maior percentual dentre os não-diabéticos.

Estudos mostram que a técnica anestésica (geral ou bloqueio do neuro-eixo) não exerce influência em possíveis alterações da função renal no PO (Sener et al., 2004;

Sener et al., 2005). Neste estudo, pacientes submetidos a procedimentos endovasculares sob anestesia local associada à sedação também foram incluídos, uma vez que os mesmos foram submetidos a procedimentos sujeitos a sangramento, hipotensão arterial, desprendimentos de placas tromboembólicas e uso de contrastes para arteriografia, sendo todos fatores potencialmente capazes de ocasionar disfunção renal no pós-operatório em pacientes de risco.

O intervalo de referência adotado neste estudo para a cistatina C sérica seguiu as recomendações do fabricante e de estudos em diferentes populações. Finney et al., 2009, estudaram 309 indivíduos saudáveis e encontraram intervalo de referência de 0,51-0,98 mg/L. Wakeel et al., 2008, reportaram intervalo de referência de 0,53-0,95 mg/L em indivíduos do Oriente médio. Constatou-se que os intervalos de referência podem ser mais bem adequados de acordo com o gênero (Pergande & Jung, 1993; Galteau et al., 2001). Alguns estudos recomendaram que a estratificação do intervalo de referência por gênero seria mais adequada, uma vez que o gênero masculino tende a apresentar valores de referência mais elevados. Entretanto, tal estratificação ainda não é consenso, uma vez que outro estudo encontrou intervalo de referência mais elevado no gênero feminino, resultado que concorda com os deste presente estudo (Wakeel et al., 2008). Uma possível explicação para maiores valores de cistatina C no gênero feminino seria o potencial do estradiol de influir nos níveis de cistatina C séricos (Slayden et al., 2004). Neste estudo, por não haver consenso na literatura sobre a influência do gênero nos valores de cistatina C e porque a amostra foi constituída predominantemente pelo gênero masculino, optou-se por não estratificar os valores de referência.

Aumento gradual dos valores de cistatina C é observado com o avançar da idade, fato condizente com o declínio proporcional do RFG ao longo dos anos, principalmente

acima de 50 anos, mesmo em indivíduos saudáveis. Alguns estudos recomendam intervalo de referência individualizado para indivíduos acima dos 50 anos (Finney et al., 1999; Wakeel et al., 2008). Contudo, como o aumento é mínimo para cada década acima de 50 anos (aproximadamente 5% para cada década), o intervalo de referência permanece praticamente constante, segundo Wakeel et al., 2008. Estes autores recomendam o intervalo de referência de 0,60 a 0,95mg/L para indivíduos acima dos 50 anos, sendo este, em termos práticos, igual ao intervalo de referência padrão adotado nesta pesquisa.

É recomendada avaliação dos níveis de creatinina, no período de 48 a 72 horas de pós-operatório, para o diagnóstico de LRA (Mehat et al., 2007). Com o desenvolvimento de marcadores mais precoces de lesão renal, como a cistatina C, avaliação em 24 horas de pós-operatório para detecção de LRA precoce é bastante viável. Lesões renais graves são capazes de elevar a creatinina mesmo nesse curto espaço de tempo de seguimento de 24 horas. Já a cistatina C pode ser capaz de detectar alterações mais leves da função renal mesmo em 24 horas de pós-operatório (Moore et al., 2010).

Estudo realizado por Sevin et al., 2009, discutiu a possibilidade de a cistatina C ser marcador de doença aterosclerótica, independentemente do estágio de função renal. Foi observada associação entre cistatina C e doença arterial periférica, independentemente da função renal. Além disso, foi observada, também, forte associação entre doença renal crônica e doença arterial periférica, sugerindo que os mecanismos envolvidos na aterosclerose são fatores comuns para estas duas doenças. Assim, a cistatina C representa importante marcador tanto para avaliação da função renal quanto para predição do risco de doença arterial periférica. Na avaliação do RFG,

a cistatina C foi marcador mais adequado do que a creatinina na avaliação da função renal em pacientes com doença arterial periférica.

Neste estudo, o RFG estimado pela cistatina C detectou disfunção renal ($\text{RFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) em aproximadamente um terço dos pacientes do grupo GDH e GH no pré-operatório, enquanto no grupo GD e GN, menos de 5% apresentaram disfunção renal no pré-operatório. Tais percentuais estão de acordo com a literatura que relata que a prevalência de disfunção renal em arteriopatas oscila entre 27 e 36% (Safian et al., 2001; Pasqualini et al., 2007). É notável o aumento do risco de lesão renal em arteriopatas com diabetes e/ou hipertensão, comparados àqueles sem tais doenças associadas. Contudo, pacientes do grupo GD, apesar de serem diabéticos, apresentaram baixa prevalência de disfunção renal no pré-operatório. Isto pode ser explicado pela própria evolução da nefropatia diabética, caracterizada em estádios iniciais pela hiperfiltração glomerular e, em estádios mais avançados, pela diminuição do RFG e hipertensão arterial, o que ocorre geralmente em idades mais avançadas, principalmente no diabetes tipo 2.

Não foram iguais as alterações dos valores do RFG pós-operatório obtidos pelas equações de Larsson, MDRD e Cockcroft-Gault. Houve aumento do RFG(Larsson) no pós-operatório em todos os grupos, o que não foi observado com o RFG(CG). Na estimativa do RFG(MDRD), observou-se aumento somente em pacientes diabéticos. Tais resultados podem ser explicados parcialmente em razão de a cistatina C ser marcador mais precoce que a creatinina (Risch et al., 1999; Perkins et al., 2005) e, assim, provavelmente mais adequado para detectar alterações da função renal no pós-operatório imediato. Em terapia intensiva, Herget-Rosenthal et al., 2004, diagnosticaram lesão renal por meio da cistatina C em média 48 horas antes do diagnóstico com a

creatinina. Além disso, diante de níveis séricos normais de creatinina, a alta sensibilidade da cistatina C faz com que esta seja marcador mais confiável, mesmo em pacientes com nefropatia diabética (Perkins et al., 2005; Yang et al., 2007). A creatinina parece ser marcador pouco sensível, principalmente no pós-operatório imediato, uma vez que se mostra mais adequada para detectar reduções do RFG superiores a 50% e não identifica alterações rápidas da função renal (Perrone et al., 1992).

A versão simplificada do MDRD apresenta perfil diagnóstico similar ao da equação original, porém requer somente os valores de creatinina, idade, gênero e etnia (Levey et al., 2000). O cálculo é menos complexo e ela é mais fácil de ser empregada na prática clínica. Neste estudo, utilizou-se a equação MDRD simplificada na categorização do estágio da função renal, por ser esta a equação atualmente recomendada pela literatura para este fim (NKF, 2002). Apesar de a cistatina C demonstrar superioridade em relação à creatinina na maioria dos estudos, ainda são poucos os trabalhos com amostras abrangentes que possam validar definitivamente a cistatina C como marcador recomendável para avaliação da função renal nas mais diversas populações e situações clínicas (Harmoinen et al., 2003; Salgado et al., 2010).

A ausência de concordância entre as estimativas obtidas pelas equações RFG(MDRD) e RFG(Larsson) poderia ser, entre outras razões, em decorrência do fato de a primeira ter sido desenvolvida em estudos baseados predominantemente em pacientes com doença renal crônica e não-diabéticos. Assim, pacientes com extrema idade, diabéticos com RFG aumentado, obesos, com doença músculo-esquelética e desnutridos não encontram nessa fórmula uma boa representação para estimativa do RFG (Jafar et al., 2005). Tanto a equação MDRD quanto a de Cockcroft-Gault não são apropriadas para aferição do RFG em pacientes saudáveis, subestimando a função renal

acima de 60 mL/min/1,73 m² e superestimando aquela abaixo de 20 mL/min/1,73 m² (Rule et al., 2004; Branten et al., 2005; Poggio et al., 2005). Cirillo et al., 2005, demonstraram que o perfil diagnóstico da equação MDRD diminui em idosos e em pacientes com IMC >30 kg/m². Tais argumentos contribuem para explicar a diferença existente entre as estimativas do RFG obtidas pela creatinina e cistatina C, neste estudo.

O RFG estimado por meio da cistatina C parece ser marcador de função renal com vantagem em relação aos estimados pelas equações MDRD e Cockcroft-Gault, principalmente em pacientes com RFG normal ou mesmo aumentado (Perlemoine et al., 2003; Perkins et al., 2005; Gerhardt et al., 2006). A acurácia diagnóstica do RFG(MDRD) é dependente do estágio de doença renal, sendo menos adequada na avaliação da função renal quando o RFG aumenta (Froissant et al., 2005; Pogue et al., 2006). Assim, diante dos resultados encontrados, provavelmente o marcador que melhor avaliaria a função renal no período pós-operatório seria a cistatina C. Em populações com RFG diminuído, a cistatina C não apresenta vantagens em relação à creatinina na maioria dos estudos (Schuck et al., 2002; Froissart et al., 2005; Perkins et al., 2005; Samyn et al., 2005; Biancofiore et al., 2006; Pogue et al., 2006). Nesta casuística, a equação de Larsson foi capaz de detectar aumento do RFG no pós-operatório, o que não aconteceu com as equações de Cockcroft-Gault e MDRD (em GH e GN).

Fatores relevantes que poderiam ter contribuído para aumento do RFG por meio da dosagem de cistatina C no PO em todos os grupos seriam hidratação intra-operatória, dinâmica de redistribuição de líquidos entre o intra e o extravascular e variações dos níveis de arginina/vasopressina (Martins, 2003). Apesar de alguns fatores, que não têm origem renal, influenciarem os níveis de cistatina C, como gênero, tabagismo, idade avançada, peso, altura e níveis aumentados de proteína C reativa, não existem estudos

que acentuem a possibilidade de existência de fatores que levem a cistatina C a superestimar o RFG (Knight et al., 2004).

A diferença da média e os limites de concordância obtidos entre as equações analisadas são clinicamente significativos, não sendo possível afirmar que os resultados obtidos com a creatinina sejam similares aos obtidos com a cistatina C. Assim, tais marcadores não se substituem na avaliação da função renal de pacientes submetidos à cirurgia vascular e apresentam resultados divergentes. Além disso, no PO, a relação entre os resultados da estimativa do RFG pela creatinina e cistatina C foi pior quando comparada à relação do período pré-operatório.

A concordância entre as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C depende do contexto clínico em que os pacientes são analisados. Larsson et al., 2008, observaram que há pouca correlação entre as estimativas do RFG(Larsson) e RFG(MDRD) em pacientes neurocirúrgicos e oncológicos. Lamb et al., 2004, já haviam comparado RFG(MDRD) e RFG pela cistatina C pela análise de Bland-Altman e não tinham encontrado diferença da média clinicamente importante em pacientes com mieloma.

Uma explicação para a diferença encontrada entre as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C nesta casuística seria o fato de que a maioria dos pacientes apresenta RFG estimado não comprometido e a cistatina C é um marcador de melhor desempenho do que a creatinina, nesta condição renal, resultando, assim, em avaliação da função renal diferente daquela obtida pela creatinina (Salgado et al., 2010). Além disso, quando o RFG aumenta no PO, a diferença entre as estimativas do RFG obtidas pela creatinina e cistatina C fica maior, mostrando que em pacientes com RFG normal

ou aumentado, a cistatina C e creatinina apresentam resultados não concordantes e que não se substituem na avaliação da função renal.

Cherney et al., 2010, observaram que o RFG estimado pela cistatina C é um método mais acurado do que a equação MDRD para avaliação da função renal em pacientes diabéticos tipo I com RFG normal ou aumentado pela hiperglicemia. O aumento do RFG causado pela hiperglicemia pôde ser estimado por um padrão ouro e a cistatina C foi capaz de detectar a mudança do RFG nas oito horas de experimento (normoglicemia para hiperglicemia) e com pequena diferença da média em relação ao padrão ouro. A equação MDRD apresentou diferença da média maior em relação ao padrão ouro e maior variabilidade, tendendo a subestimar a função renal à medida que o RFG aumentava. Assim, a capacidade das equações baseadas na creatinina em detectar mudanças quantitativas agudas apresenta-se inferior à obtida por meio da cistatina C. O PO é também uma condição peculiar na qual, em decorrência da hidratação vigorosa e hemodiluição, é justificável que ocorra aumento do RFG compensatório nas primeiras horas. Neste período, um marcador que detecte as alterações agudas da função renal é fundamental. Nesta presente casuística, a cistatina C foi capaz de discriminar o aumento do RFG no pós-operatório imediato, o que não aconteceu com as fórmulas para estimativa do RFG baseadas na creatinina plasmática em todos os grupos estudados.

Neste estudo, não foi possível aferir o RFG por meio de um padrão ouro, como a inulina, ou por outros marcadores, como I^{125} -iotolamato, ou ^{51}Cr -EDTA (etileno-diamino-tetra-acetato), devido às dificuldades técnicas em realizar este tipo de exame em pacientes graves e no período pós-operatório de cirurgia de grande porte. Entretanto, muitos pesquisadores compararam as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C em pacientes idosos, com resultados divergentes (Salgado et al., 2010). Hojs et al.,

2004, encontraram correlação significativa entre a estimativa obtida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$, creatinina e cistatina C, mas a correlação foi melhor com a estimativa obtida pela cistatina C.

Uma revisão sistemática de 27 estudos comparando o perfil diagnóstico da cistatina C e creatinina em pacientes com RFG entre 60 e 90 mL/min/1,73 m² não encontrou superioridade da cistatina C em relação à creatinina (Ross et al., 2007). Entretanto, uma meta-análise publicada por Dharnidharka et al., 2002, compilou 46 estudos e concluiu que a cistatina C é superior à creatinina na detecção do comprometimento do RFG.

A comparação entre resultados de RFGs estimados, obtidos por diferentes equações, é importante porque diferentes estimativas podem ser resultado de tratamentos diferentes, dependendo da equação utilizada. Além disso, sendo a cistatina C um método mais dispendioso, a sua utilização em substituição ao da creatinina na avaliação da função renal no pós-operatório deve ser bem fundamentada. Neste estudo, não se teve como objetivo determinar se a cistatina C é método melhor de diagnóstico da função renal, mas determinar se os resultados obtidos com este marcador são similares aos obtidos com a creatinina.

Os limites de concordância entre as estimativas do RFG foram amplos, refletindo grande variação das estimativas do RFG entre as equações analisadas, havendo maior discrepância de diferença de resultados no PO.

Apesar de existir correlação entre as estimativas do RFG pela creatinina e cistatina C, há diferença clinicamente significativa entre as estimativas do RFG obtidas por cada um destes marcadores. Zhu et al., 2006, aferiram os valores sanguíneos de cistatina C e creatinina e o *clearance* de creatinina, não encontrando boa concordância

entre as estimativas obtidas por estes dois marcadores em cirurgia cardíaca, uma vez que a cistatina C apresentou pico sérico mais precoce. A capacidade de resposta mais rápida da cistatina C às alterações da função renal explica a falta de concordância entre os resultados da estimativa do RFG pela creatinina e cistatina C (Wang et al., 2009).

O melhor desempenho da cistatina C como detector precoce de disfunção renal não é consenso. Koiner et al., 2008, não observaram vantagens da cistatina C, em relação à creatinina, em diferenciar precocemente pacientes que irão desenvolver lesão renal aguda no PO de revascularização do miocárdio. A cistatina C diminuiu 22% no primeiro dia de PO, enquanto que a creatinina diminuiu 8%, por provável efeito de hemodiluição, o que confundiu a predição de lesão renal já no primeiro dia.

Abu-Omar et al., 2005, não conseguiram demonstrar a superioridade da cistatina C em relação à creatinina no PO de cirurgia cardíaca. Ahlstrom et al., 2004, avaliando pacientes no PO de cirurgia cardíaca, concluíram que a creatinina é tão eficaz quanto a cistatina C para diagnóstico de LRA. Ristikankare et al., 2010, também afirmaram que a cistatina C apresenta perfil diagnóstico similar ao da creatinina para o diagnóstico de LRA, dados discordantes com os obtidos nesta pesquisa. Apesar de, nesses estudos, a cistatina C ter sido tão eficaz quanto a creatinina em diagnosticar LRA, houve tendência de aumento mais precoce dos valores da cistatina C, o que já demonstra a capacidade mais ágil deste marcador em detectar disfunção renal e provavelmente antever lesão renal mais grave em instalação.

Haase et al., 2009, compararam biomarcadores de disfunção renal no PO imediato (24 horas) de cirurgia cardíaca e observaram que níveis aumentados de cistatina C, à admissão na unidade de terapia intensiva, predizem duração e gravidade da lesão renal aguda. Nos pacientes que evoluíram para LRA, com 24 horas de PO, a cistatina C

apresentava valores mais aumentados que à admissão nessa unidade. Nos pacientes que não evoluíram com LRA, os valores de cistatina C permaneceram inalterados após 24 horas de PO, não ocorrendo diminuição por efeito de hemodiluição.

A cistatina C parece ser útil para prever disfunção renal ainda no pré-operatório. Quando a concentração pré-operatória excedeu o valor limite de 1,28 mg/L, houve maior risco de lesão renal aguda no pós-operatório de transplante hepático (Nemes et al., 2010). Nesta pesquisa, não se pôde verificar a eficácia da cistatina C pré-operatória em predizer LRA no PO devido à reduzida incidência desta lesão.

Concentração sérica de cistatina C maior que 1,1mg/L apresentou sensibilidade de 74% e especificidade de 67% para a predição de LRA, sendo uma medida de triagem e identificando os pacientes que necessitam de implementação terapêutica (Haase et al., 2009). Identificando-se doentes de maior risco para LRA de maneira precoce, ainda nas primeiras 24 horas de PO, medidas terapêuticas mais eficientes podem ser instituídas. Estas seriam, dentre outras, monitoração hemodinâmica invasiva, evitando-se longos períodos de hipotensão e melhorando o débito cardíaco e perfusão renal, não-utilização de qualquer medicação com algum potencial nefrotóxico, cuidados intensivos no protocolo de hidratação e regulação da glicemia.

Nesta pesquisa, apesar de alguns pacientes apresentarem valores de cistatina C maiores que 0,95 mg/L no pré-operatório, valores estes acima do limite máximo de normalidade, no PO, houve normalização. Tal resultado expõe que a cistatina C pós-operatória pode não ser tão eficaz para prever disfunção renal, uma vez que a hemodiluição, que pode vir a ocorrer nas primeiras 24 horas de PO, pode subestimar os reais valores da cistatina C, prejudicando sua capacidade preditiva negativa.

Neste estudo, avaliação do RFG pela cistatina C no PO imediato sofreu influência das alterações que ocorrem na osmolaridade plasmática, neste período. Contudo, a variação da osmolaridade plasmática no PO imediato não parece ser influenciada diretamente pela variação dos valores de albumina e globulina. Desta forma, o RFG avaliado por meio da cistatina C em pacientes com diminuição da osmolaridade plasmática no PO imediato está superestimado em decorrência de hemodiluição.

Muitos fármacos anestésicos e técnicas de bloqueio do neuro-eixo causam vasodilatação periférica e, para manter os níveis pressóricos adequados, são administrados vasoconstritores e soluções cristalóides e colóides, ocasionando, muitas vezes, hemodiluição dos componentes do sangue.

Nesta casuística, a maioria dos pacientes apresentou hemodiluição caracterizada pela diminuição da osmolaridade plasmática entre os períodos pré e pós-operatório. A possibilidade de se superestimar a função renal por meio do RFG-cistatina C no PO pôde ser demonstrada em pacientes com normalização dos valores de cistatina C (dentro do intervalo de referência) neste período e que já apresentavam valores aumentados no pré-operatório. O modelo de regressão múltipla pôde demonstrar a relação direta entre a variação da osmolaridade plasmática e a variação da cistatina C.

Svenmarker et al., 2011, avaliaram o efeito da hemodiluição nos biomarcadores de função renal - creatinina e cistatina C - em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio e encontraram aumento significativo do RFG no PO imediato quando foi empregada a cistatina C. Utilizando-se a variação do volume eritrocitário entre o período pré e pós-operatório como marcador de hemodiluição, obtiveram correlação entre hemodiluição e aumento do RFG pela cistatina C no PO. No presente estudo, mesmo sem haver efeito hemodiluidor tão intenso, como aquele observado em pacientes

submetidos à circulação extracorpórea durante a revascularização do miocárdio, os pacientes submetidos à cirurgia vascular arterial apresentavam-se hemodiluídos, o que interferiu na determinação do RFG pela cistatina C.

Mesmo sendo influenciada pela hemodiluição, a cistatina C pode diagnosticar lesão renal no PO imediato de 24 horas. Em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, a cistatina C foi preditora de lesão renal no período de 24 horas de PO (Fielitz-Haase et al., 2009). Este presente estudo é o primeiro que demonstra a relação entre a alteração de osmolaridade plasmática no PO e a variação dos valores de cistatina C em cirurgia vascular sem necessidade de circulação extracorpórea.

Nesta casuística, o percentual de diminuição dos valores de cistatina C no PO imediato (16,21%) foi menor que aquele encontrado por Koyner et al., 2008, provavelmente devido ao efeito de hemodiluição mais acentuado da circulação extracorpórea em cirurgias de revascularização do miocárdio. A creatinina apresentou percentual de diminuição menor que o da cistatina C no PO. Esta menor diminuição da creatinina no PO pode ser justificada pelo fato de este marcador responder mais lentamente às alterações do RFG, mesmo em condições de aumento do mesmo (Cherney et al., 2010).

A idade parece ser fator que influencia os níveis de cistatina C, independentemente da função renal (Knight et al., 2004). Pacientes cirúrgicos arteriopatas tendem a apresentar idade mais avançada e isto se refletiria em sua dinâmica de distribuição hídrica e hidratação, influenciando, também, os níveis séricos de albumina e globulina. Contudo, não houve interferência da idade dos pacientes na relação entre a variação da cistatina C e a variação da osmolaridade plasmática.

O uso de diuréticos na terapia anti-hipertensiva no pré-operatório dos pacientes incluídos neste presente estudo pode ser fator que influencia a osmolaridade plasmática, uma vez que há aumento de diurese e, em alguns casos, desequilíbrio hidroeletrolítico. Entretanto, não pareceu influenciar a relação entre variação da osmolaridade e variação da cistatina C devido ao ajustamento realizado com o modelo de regressão para uso de diuréticos.

Apesar de a albumina ser o maior determinante da pressão coloidosmótica em indivíduos normais, em pacientes em estado grave, há fraca correlação entre a pressão coloidosmótica e a concentração de albumina (Grundmann & Heistermann, 1985; Bartels et al., 1997). Há maior relação entre pressão coloidosmótica e concentração total de proteínas, fato que pode estar ligado ao aumento de proteínas reativas de fase aguda e imunoglobulinas, em decorrência do estresse endócrino-metabólico e anestésico-cirúrgico (Barclay & Bennett, 1987; Guardia et al., 1997).

Neste estudo, a hipótese de que a variação da albumina ou globulina poderia ser fator possivelmente implicado na variação dos valores de cistatina C não se mostrou verdadeira. A diminuição dos valores de albumina no PO está muito mais associada à redistribuição entre os espaços intravascular e extravascular, não estando, necessariamente, relacionada à hemodiluição (Margarson & Soni, 1998). Mesmo em pacientes que não sofreram hemodiluição, há diminuição dos valores de albumina no PO (Smeets et al., 1994).

A diluição da albumina secundária à administração rápida de fluidos é evento agudo e ocorre de minutos a horas, provavelmente no intra-operatório, e, conseqüentemente, a magnitude da variação é pequena e passageira. Já as alterações que ocorrem no período de horas a dias no PO apresentam maior variação e são causadas

por alteração de permeabilidade vascular e redistribuição (Margarson & Soni, 1985; Smeets et al., 1994). Desta forma, a albumina não se mostrou marcador adequado de hemodiluição após 24 horas de PO, não apresentou boa correlação com a variação da osmolaridade plasmática e nem relação direta com a variação da cistatina C.

Houve algumas limitações neste estudo. Apesar da existência de protocolo de hidratação no intra-operatório, a administração de líquidos em cirurgia vascular é muito dinâmica e individualizada. A função renal pré-operatória é também fator influenciador na avaliação da função renal no pós-operatório e na dinâmica hídrica no perioperatório. Este estudo não inclui este aspecto na análise devido ao fato de pacientes com comprometimento acentuado da função renal pré-operatória não terem sido incluídos na amostra.

As enzimas liberadas devido à lesão de células tubulares têm sido avaliadas em diversos estudos como marcadores de disfunção renal aguda e crônica, não havendo consenso quanto à sua utilidade em distinguir desfechos clínicos que se relacionem com a função renal (Sávary et al., 1996; Westhuyzen et al., 2003; Kuzniar et al., 2006; Endre & Westhuyzen, 2008). Nesta pesquisa, fatores que alteram cronicamente a função renal, como diabetes e hipertensão, provavelmente influenciaram a detecção destas enzimas no pós-operatório e, portanto, influenciaram sua utilidade como marcadores de disfunção tubular.

Não houve aumento de FA, γ GT, FA/Ucr, γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr no PO imediato em pacientes com hipertensão ou diabetes. Levando-se em conta que as doenças dos pacientes incluídos nos grupos GDH, GD e GH (hipertensão arterial e diabetes) têm como órgão alvo o rim, assim como as cirurgias em estudo nesta pesquisa, há a possibilidade de que tais pacientes, cronicamente arteriopatas, tenham algum grau

de disfunção renal não detectável no pré-operatório, minimizando, assim, a variação das enzimas tubulares no PO.

Pacientes com RFG comprometido não tiveram aumento das enzimas tubulares e relações e naqueles com RFG pouco comprometido observou-se aumento apenas de γ GT. A função renal pré-operatória seria um fator que deve ser levado em consideração na avaliação pós-operatória das enzimas tubulares da borda em escova. A ausência de alteração pós-operatória em pacientes com função renal comprometida, entretanto, não pode descartar disfunção tubular. Provavelmente, a disfunção renal prévia pode ter causado mínima variação da excreção enzimática, ou o túbulo renal, já cronicamente comprometido, não responderia ao estresse cirúrgico, potencialmente causador de dano renal, com aumento das enzimas γ GT e FA.

Jung et al., 1990, observaram a existência de menor excreção urinária de enzimas em pacientes com idade mais elevada. Em GN, observou-se aumento de γ GT/Ucr e FA x γ GT/Ucr no PO, o que pode ser em decorrência da idade mais baixa destes pacientes. Da mesma forma, pacientes de GDH, GD e GH, sendo mais idosos, tenderiam a apresentar fisiologicamente menores valores das enzimas tubulares. Por sua vez, tais enzimas, durante agressão renal perioperatória, poderiam apresentar menor variação e, assim, dificultar a avaliação da função renal nos pacientes diabéticos e/ou hipertensos. Entretanto, a idade não se relacionou com aumento de enzimas tubulares em nenhum dos grupos estudados.

Di Mauro et al., 2007, relataram que cirurgias cardíacas realizadas sem circulação extracorpórea têm efeito protetor renal apenas nos indivíduos com função renal normal. Quando a creatinina pré-operatória está alterada, a estratégia cirúrgica não determina benefício precoce ou tardio. De modo semelhante, cirurgia vascular em pacientes não-

diabéticos e não-hipertensos e com função renal normal talvez seja mais lesiva ao rim do que em pacientes com algum comprometimento da função do órgão.

Estudo em cães anestesiados com halotano e submetidos à histerectomia total mostrou aumento da relação γ GT/Ucr após 24 horas de pós-operatório, sem aumento concomitante de FA e FA/Ucr (Lobetti & Lambrechts, 2000). Este aumento enzimático não foi acompanhado de alterações na morfologia e composição do sedimento urinário após a cirurgia, de forma clinicamente relevante.

Em estudo experimental, no qual grande estímulo nefrotóxico foi empregado, as enzimas urinárias (γ GT e FA) permaneceram elevadas por até 48 horas, sendo que, após este período, elas retornaram aos valores próximos dos basais (Melo et al., 2006). Parece que a interpretação da liberação das enzimas tubulares apresenta fatores limitantes, uma vez que, mesmo após grave lesão, as enzimas retornam aos valores basais em determinado intervalo de tempo, o que pode também estar associado à ausência de alteração das enzimas em pacientes com função renal comprometida.

Na literatura, a utilização de enzimas lisossomais (N-acetil-glucosamidase) parece apresentar mais sensibilidade e especificidade, mesmo após 48 horas de PO, na detecção de disfunção tubular. Entretanto, há encarecimento da avaliação da função renal, uma vez que a dosagem é feita por ensaio imunoenzimático (Endre & Westhuyzen, 2008).

Em pacientes diabéticos, mau controle glicêmico foi associado a valores aumentados de FA/Ucr, provavelmente em decorrência de nefropatia diabética neste grupo. Contudo, no presente estudo, os valores de FA/Ucr não diferiram entre os grupos no pré-operatório pelo estágio de função renal (RFG-MDRD) (Mohammadi-Karakani et al., 2007).

Outro fator que influencia os valores das enzimas urinárias é a variação circadiana da excreção tubular, durante as 24 horas do dia. Estudo realizado em crianças determinou que existe maior excreção de enzimas durante o período diurno (Feldman et al., 1989). Contudo, a relevância clínica desta variação e a sua implicação na avaliação da função renal não foram determinadas.

Westhuyzen et al., 2003, observaram que após 24 horas de admissão em unidade de terapia intensiva, não houve diferença entre o grupo de pacientes graves que evoluiu para LRA e o grupo controle, em relação aos valores de FA e γ GT. Entretanto, a relação γ GT/Ucr permaneceu elevada mesmo após 24 horas. Tais resultados concordam com os deste estudo, uma vez que somente γ GT e relações permaneceram elevadas após 24 horas de PO, em GN, não se associando com a ocorrência de disfunção glomerular pela cistatina C e não sendo, desta forma, marcador de piora da função glomerular.

O poder preditivo negativo da enzimúria em seres humanos é alto, porque a ausência de enzimúria significa ausência de necrose celular. O significado de um resultado positivo, aumento da enzimúria, é questionável, uma vez que o valor preditivo positivo na prática clínica é desconhecido (Endre & Westhuyzen, 2008; Liangos et al., 2009; Lisowska-Myjak, 2010). Entretanto, os resultados desta presente casuística mostram que o valor preditivo negativo em pacientes diabéticos e hipertensos provavelmente está prejudicado, não podendo ser descartada lesão tubular em caso em que não houve aumento das enzimas tubulares no PO.

Em GDH, GD e GH, aumento estatisticamente significativo da enzimúria não pôde ser detectado no PO. Talvez o aumento das enzimas urinárias em pacientes de GN pôde ser detectado no PO em virtude de este grupo não ser acometido por fatores de risco para disfunção renal, como diabetes e hipertensão. Assim, pode ser que tais

pacientes apresentem células tubulares íntegras e capazes de aumentar a liberação enzimática diante de situações de risco para LRA, como a cirurgia vascular.

O percentual de eventos hipotensivos não apresentou relação com a variação das enzimas urinárias e relações em nenhum dos grupos. Provavelmente, a hipotensão arterial, analisada isoladamente e corrigida prontamente no intra-operatório, não seja fator que possa contribuir para explicar a disfunção tubular no PO imediato. Esta variável deve ser inserida em um contexto de variáveis perioperatórias potencialmente lesivas aos rins para que se possam encontrar determinantes de disfunção tubular.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As equações para estimativa do RFG pela creatinina e cistatina C no período pré e pós-operatório imediato fornecem resultados discordantes e uma estimativa não pode substituir a outra. Assim, a substituição de protocolos para detecção de LRA por meio da creatinina não pode ocorrer por protocolos que levam em consideração a cistatina C, exclusivamente, uma vez que tais marcadores podem induzir a conclusões diferentes sobre a função renal no PO imediato.

A cistatina C, apesar de ser marcador precoce de disfunção renal, nas primeiras 24 horas de PO, foi influenciada diretamente pela variação da osmolaridade plasmática, o que pode ter levado a um RFG pós-operatório superestimado.

Diabetes, hipertensão e função renal pré-operatórias parecem interferir na avaliação da função tubular por meio das enzimas da borda em escova no PO imediato em pacientes arteriopatas. Contudo, se não houver aumento desses marcadores não se pode descartar alteração de função tubular.

7 CONCLUSÕES

- As estimativas do RFG obtidas pela creatinina e cistatina C são discordantes no pré e pós-operatório de 24 horas em pacientes submetidos à cirurgia vascular arterial.
- Diabetes, hipertensão e função renal pré-operatória parecem interferir na avaliação da função tubular por meio das enzimas da borda em escova no pós-operatório imediato em pacientes arteriopatas, prejudicando a capacidade preditiva negativa destes biomarcadores.
- O RFG estimado por meio da cistatina C é influenciado pela variação da osmolaridade plasmática.

8 REFERÊNCIAS

1. Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ et al. Evaluation of cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:893-898.
2. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-350.
3. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130-1134.
4. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984;95:707-711.
5. Anderson RJ, O'Brien M, McWhinney S et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1127-1134.
6. Barclay SA, Bennett D. The direct measurement of plasma colloid osmotic pressure is superior to colloid osmotic pressure derived from albumin or total protein. *Intensive Care Med* 1987;13:114-118.
7. Bartels C, Hadzik B, Abel M et al. The significance of oncometry for infusion therapy during pediatric heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1997;38:249-255.
8. Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:285-291.
9. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 1998;53:512-523.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-309.

11. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:707-711.
12. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-655.
13. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-477.
14. Cherney DZI, Sochett EB, Dekker MG et al. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:1358-1365.
15. Chertow GM, Chriatiansen CL, Cleary PD et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995;155:1505-1511.
16. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-884.
17. Chew SL, Lins RL, Daelemans R et al. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:507-511.
18. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1791-1798.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
20. Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res* 2007;38:479-488.
21. Coresh J, Stevens L. Kidney function estimating equations: where do we stand. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;16:276-284.

22. Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and glicemic management issues. *Crit Care Med* 2004;32:116-126.
23. Di Mauro M, Gagliardi M, Iacó AL et al. Does off-pump surgery reduce postoperative acute renal failure? The importance of preopretative renal function. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1496-1503.
24. Dharnidharka VR, Knon 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;40:221-226.
25. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg* 1999;12:118-122.
26. Endre Z, Westhuyzen J. Early of acute kidney injury: Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008;13:91-98.
27. Fang WC, Helm RE, Krieger KH et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997;96(9 Suppl):194-199.
28. Feldmann D, Fladroit C, Jardel A. Circadian variations and reference intervals for some enzymes in urine of healthy children. *Clin Chem* 1989;35:864-867.
29. Felício ML, Andrade RR, Castiglia, YMM et al. Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:305-311.
30. Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M et al. Lower progression rate of end-stage renal disease using statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Soc Nephrol* 2007;18:1872-1879.
31. Fielitz-Haase A, Bpharm RB, Devarajan P et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553-560.

32. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
33. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1999;29:75-79.
34. Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-773.
35. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:112-119.
36. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R et al. Determination of serum cystatin C: Biological variations and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:850-857.
37. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl* 2006;12:1667-1672.
38. Grundmann R, Heistermann S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. A prospectively randomized trial. *Arch Surg* 1985;120:911-915.
39. Guardia JA, Ortiz-Butcher C, Bourgoignie JJ. Oncotic pressure and edema formation in hypoalbuminemic HIV-infected patients with proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1997;30:822-828.
40. Haase M, Bellormo R, Devarajan P et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;88:124-130.
41. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH et al. Components of the “ metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-3127.

42. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M et al. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003;49:1223-1225.
43. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;50:552-558.
44. Hojs R, Bevc S, Antolinc B et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:49-54.
45. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1413-1419.
46. Jung K, Hempel A, Grutzmann KD et al. Age-dependent excretion of alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in human urine. *Enzyme* 1990;43:10-16.
47. Jung K, Schulze G, Reinholdt C. Different diuresis-dependent excretions of urinary enzymes: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 1986;32:529-532.
48. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400.
49. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K et al. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002;91:13-20.
50. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-1421.

51. Kochi AC, Martins AS, Lima MCP et al. Fatores pré-operatórios associados à injúria renal aguda após cirurgia cardíaca: estudo prospectivo. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:208-213.
52. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008;74:1059-1069.
53. Kuzniar J, Marchewka Z, Krasnowski R et al. Enzymuria and low molecular weight protein excretion as the differentiating marker of complications in the early post kidney transplantation period. *Int Urol Nephrol* 2006;38:753-758.
54. Lamb EJ, Stowe HJ, Simpson DE et al. Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma: calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful. *Clin Chem* 2004;50:1848-1851.
55. Larsson A, Malm J, Grubb A et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25-30.
56. Larsson A, Flodin M, Hansson L et al. Patient selection has a strong impact on cystatin C and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2008;41:1355-1361.
57. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36:1129-1137.
58. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
59. Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828
60. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. 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;130:461-470.

61. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147.

62. Levin A, Kellum JA, Mehta RL. Acute kidney injury Network (AKIN): Acute kidney injury: toward an integrated understanding through development of a research agenda. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:862-863.

63. Liangos O, Tighouart H, Perianayagam MC et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009;14:423-431.

64. Lieberthal W, Nygam SK. Acute renal failure.I. Relative importance of proximal x distal tubular injury. *Am J Physiol* 1998;272:622-632.

65. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:357-365.

66. Lobetti R, Lambrechts N. Effects of general anesthesia and surgery on renal function in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000;61:121-124.

67. Loef BG, Henning RH, Navis G et al. Changes in glomerular filtration rate after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with mild preoperative renal dysfunction. *Br J Anaesth* 2008;100:759-764.

68. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin C and creatinine-based methods. *Diabetol* 2006;49:1686-1689.

69. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998;53:789-803.

70. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
71. Martins EF. Níveis séricos de arginina-vasopressina no pós-operatório não complicado de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, 2003.
72. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2007;11:31.
73. Meier P, Rossert J, Plouin PF et al. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1002-1006.
74. Melo DAS, Saciura VC, Poloni JAT et al. Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as a marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats. *Clin Chim Acta* 2006;373:88-91.
75. Mohammadi-Karakani A, Asgharzadeh-Haghighi S, Ghazi-Khansari M et al. Determination of Urinary Enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *J Clin Lab Anal* 2007;21:413-417.
76. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical researcher to clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:425-440.
77. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1): S1-S266.
78. Nemes B, Zádori G, Gelley F et al. Can a cut off value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation? *Transplant Proc* 2010;42:2323-2326.
79. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89-104.

80. Nolan C, Anderson R. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:710-718.
81. Oddoze C, Morange S, Portugal H et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001;38:310-316.
82. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med* 2007;262:668-677.
83. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993;39:1885-1890.
84. Perlemoine C, Beauvieux M, Rigalleau V et al. Interest of cystatin in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism* 2003;52:1258-1264.
85. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Nephrol* 2005;16:1404-1412.
86. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-1953.
87. Poggio ED, Nef PC, Wang X et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:242-252.
88. Pögue U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B et al. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or Modification of Diet in Renal Disease equation? *Clin Transplant* 2006;20:200-205.
89. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;16:114-122.

90. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991-1996.
91. Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:689-695.
92. Roos JF, Doust J, Tett SE et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-391.
93. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertensive optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-225.
94. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
95. Rule AD, Gussak HM, Pond GR et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112-119.
96. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N England J Med* 2001;344:431-442.
97. Salgado JV, Neves FA, Bastos AK et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res* 2010;6:528-536.
98. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
99. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assesement of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:344-349.

100. Sáváry E, Borka P, Sulyok B et al. Diagnostic value of urinary enzyme determination in renal transplantation. *Transpl Int* 1996;9:68-72.
101. Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990;10:43-51.
102. Schuck O, Gottfriedova H, Maly J et al. Glomerular filtration rate assesement in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl* 2002;8:594-599.
103. Schutta MH. Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:124-130.
104. Sener M, Torgay A, Akpek E et al. Regional versus general anesthesia for donor nephrectomy: effects on graft function. *Transplant Proc* 2004;36:2954-2958.
105. Sener M, Torgay A, Akpek E et al. The effect of anesthetic technique on early postoperative renal function after donor nephrectomy: A preliminary report. *Transplant Proc* 2005;37:2023-2027.
106. Selvin E, Kottgen A, Coresh J. Kidney function from serum creatinine and cystatin C and peripheral arterial disease in NHANES 1999-2002. *Eur Heart J* 2009;30:1918-1925.
107. Silva LM, Duailibe GJ, Oliveira IA. Características epidemiológicas de pacientes com catarata no mutirão do olho diabético em São Luís-MA. *Anais do 14º Congresso Brasileiro de Diabetes*; 2003; Goiânia, Brasil. p. 67.
108. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *An Intern Med* 2002;137:555-562.
109. Slayden OD, Hettrich K, Carroll RS et al. Estrogen enhances cystatin C expression in the macaque vagina. *J Endocrinol Metabol* 2004;89:883-891.

110. Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT et al. Analysis of post-operative hypoalbuminaemia: a clinical study. *Int Surg* 1994;79:152-157.
111. Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43:329-337.
112. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K et al. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77:968-972.
113. Svenmarker S, Haggmark S, Holmgren A. Serum markers are not reliable measures of renal function in conjunction with cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;5:In press.
114. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-1460.
115. Van Essen GG, Stegeman CA, Apperloo AJ et al. Serum cystatin C is not superior to creatinine based methods to estimate GFR during long term follow up. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:79A.
116. Von Kemp K, Van den Brande P, Peterson T et al. Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients. Results of a systemic approach. *Int Angiol* 1997;16:114-122.
117. Wakeel JSA, Memon NA, Chaudhary A et al. Normal reference levels of serum cystatin C in Saudi Adults. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:361-370.
118. Wang QP, Gu JW, Zhan XH et al. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem* 2009;46:495-500.
119. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:543-551.

120. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Genebra, Suíça; World Health Organization, 1998.
121. Yang YS, Peng CH, Lin CK et al. Use of serum cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. Intern Med 2007;46:801-806.
122. Yoshida RA, Matida CK, Marcone LS et al. Comparative study of evolution and survival of patients with intermittent claudication, with or without limitation for exercises, followed in a specific outpatient setting. J Vasc Bras 2008;7:112-122.
123. Zhang YM, Su SS, Mihu YT. Study on the relationship between metabolic syndrome and chronic kidney disease in 1027 patients of Han and Uyghur people. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2008;29:493-496.
124. Zhu J, Yin R, Wu H et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. Clin Chim Acta 2006;374:116-121.

APÊNDICE

Programa de Pós-graduação em Anestesiologia FMB-UNESP
Projeto de Pesquisa: Biomarcadores renais de lesão glomerular e tubular em
pacientes submetidos à cirurgia arterial.

Orientando: Leopoldo M. da Silva. Orientadora: Prof^a Titular Yara M. M. Castiglia

Protocolo de Pesquisa

Nome -----		Idade -----		Gênero ()M ()F	
Doenças associadas: -----		Tempo de anestesia (min) -----			
-----		Horário de início (anestesia) -----:----			
RG -----	IMC -----	Grupo	GDH	GD	GH
Peso -----	Altura -----	Cor	() Parda () Branca () Preta		
Diagnóstico:		Cirurgia:			
Técnica anestésica:		LRA no PO? ()sim () não			

	Parâmetros hemodinâmicos: Tempo (intervalo de 5 min)													
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
PAM														
PAS														
PAD														
FC														

	Avaliação da função renal	
	M1(basal)	M2 (24h)
Cistatina C plasmática (mg/L)		
Albumina plasmática (g/dL)		
Globulina plasmática (g/dL)		
Creatinina plasmática(mg/dL)		
RFG (Larsson) (ml/min/1,73 m ²)		
RFG (MDRD) (ml/min/1,73 m ²)		
RFG (CG) (ml/min/1,73 m ²)		
Osmolaridade (mOsm/L)		
(γ-Glutamil-transferase) (U/L)		
Fosfatase alcalina (U/L)		
Creatinina Urinária (mmol/L)		

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu,....., aceito participar da pesquisa **“Biomarcadores renais de lesão glomerular e tubular em pacientes submetidos à cirurgia arterial”**. Estou ciente do tipo de pesquisa de que estou participando e ficou claro que minha participação não interferirá no meu atendimento neste hospital, bem como no procedimento anestésico-cirúrgico ao qual irei me submeter. Autorizo a coleta de sangue (15 mL) e urina (50 a 100 mL) antes do início da cirurgia e após 24 horas, com o objetivo de realizar dosagens laboratoriais referentes a exames para avaliação da minha função renal. Concedo de livre e espontânea vontade a permissão para uso de minhas avaliações clínicas (resultados de exames referentes à função renal e outros dados, como idade, peso, altura, conforme descrito na ficha de coleta de dados da pesquisa) que serão utilizadas em tabelas, sem identificação da pessoa. Foi-me assegurado o direito de cancelar minha permissão em qualquer momento da pesquisa, se eu assim o desejar, independentemente do motivo e sem quaisquer consequências no que diz respeito ao meu atendimento e acompanhamento clínico neste hospital. Para esclarecimentos, poderei entrar em contato os responsáveis pela pesquisa conforme informações abaixo, tendo o direito de receber informações adicionais sobre o estudo.

Prof^a Dra. Yara Marcondes Machado Castiglia – R. Prudente de Moraes, 1711 – Vila Sônia – Botucatu – Fone: 3811 6222.

Leopoldo Muniz da Silva – Av. Camillo Mazzoni, 850 - Jardim Paraíso, -Botucatu – Fone: 3814 2091

Departamento de Anestesiologia – e-mail: anestesi@fmb.unesp.br fone: 3811 6061.

Assinatura do paciente

Tabela 16. Idade, altura, sexo, peso e cor da pele dos 144 pacientes submetidos à anestesia para cirurgia vascular arterial

Idade(anos)	Altura (m ²)	Peso (kg)	sexo	cor
72	1.75	80	masculino	branca
61	1.76	78	masculino	branca
76	1.8	62	masculino	branca
70	1.67	95	masculino	negra
58	1.69	73	masculino	parda
51	1.7	73	masculino	branca
58	1.74	85	masculino	branca
37	1.7	73	masculino	parda
85	1.7	65	masculino	branca
64	1.7	85	masculino	branca
55	1.8	60	masculino	branca
46	1.63	60	feminino	branca
65	1.56	54	masculino	branca
64	1.75	65	masculino	branca
67	1.72	85	masculino	negra
52	1.55	78	feminino	branca
53	1.57	72	feminino	branca
21	1.65	65	masculino	parda
53	1.68	58	masculino	branca
65	1.55	70	masculino	branca
65	1.72	63	masculino	negra
62	1.65	73	feminino	branca
69	1.54	60	feminino	branca
66	1.72	81	masculino	branca
92	1.5	40	feminino	branca
46	1.6	46	masculino	branca
74	1.65	72	masculino	branca
61	1.6	55	feminino	branca
57	1.6	50	feminino	parda
76	1.6	60	masculino	branca
55	1.6	55	feminino	branca
61	1.6	55	feminino	branca
75	1.68	69	masculino	branca
52	1.76	92	masculino	branca
65	1.55	80	feminino	branca
77	1.55	52	masculino	branca
54	1.55	80	feminino	branca
59	1.78	85	masculino	branca
49	1.7	66	masculino	branca
88	1.65	58	masculino	branca
71	1.75	67	masculino	branca

55	1.76	73	masculino	branca
49	1.57	90	feminino	branca
61	1.76	77	masculino	branca
64	1.6	50	masculino	branca
62	1.55	50	feminino	branca
57	1.74	84	masculino	branca
43	1.7	73	masculino	parda
79	1.6	85	feminino	branca
71	1.6	63	feminino	branca
59	1.68	89	masculino	branca
60	1.65	60	masculino	negra
73	1.6	45	masculino	branca
71	1.55	61	feminino	branca
50	1.72	69	masculino	negra
65	1.66	75	feminino	branca
68	1.5	40	feminino	branca
69	1.6	62	masculino	branca
68	1.73	60	masculino	branca
75	1.68	58.4	masculino	parda
64	1.5	60	feminino	branca
67	1.55	50	feminino	branca
63	1.83	83	masculino	parda
61	1.62	57	feminino	branca
64	1.62	57	feminino	branca
81	1.65	55	feminino	branca
60	1.62	57	masculino	branca
61	1.65	64	masculino	branca
78	1.65	65	masculino	branca
75	1.55	60	masculino	branca
70	1.7	70	feminino	branca
58	1.75	81	masculino	branca
68	1.7	68	feminino	branca
74	1.69	60	masculino	branca
59	1.68	85	masculino	branca
69	1.65	58	masculino	branca
62	1.65	48	masculino	negra
80	1.6	77	feminino	branca
43	1.7	70	masculino	parda
43	1.75	70	masculino	parda
58	1.72	84	masculino	branca
71	1.6	50	masculino	branca
65	1.75	70	feminino	branca
61	1.75	80	masculino	branca
71	1.6	55	feminino	branca

69	1.82	80	masculino	branca
64	1.55	65	feminino	branca
37	1.7	99	masculino	branca
48	1.74	74	masculino	branca
75	1.69	62	masculino	branca
60	1.67	75	masculino	parda
46	1.85	46	masculino	negra
40	1.68	65	masculino	branca
78	1.65	70	masculino	branca
60	1.6	52	feminino	branca
61	1.8	80	masculino	branca
68	1.7	83	masculino	branca
74	1.79	90	masculino	branca
46	1.6	64	masculino	branca
47	1.7	77	masculino	parda
55	1.8	80	masculino	branca
75	1.6	55	feminino	branca
71	1.65	60	masculino	negra
82	1.55	60	feminino	negra
64	1.74	68	masculino	branca
75	1.69	66	masculino	branca
75	1.53	52	feminino	branca
72	1.6	60	feminino	branca
55	1.79	80	masculino	branca
68	1.6	77	feminino	negra
37	1.7	65	masculino	branca
44	1.71	75	masculino	parda
68	1.75	74	masculino	branca
55	1.6	55	feminino	branca
63	1.7	51	masculino	parda
75	1.75	81	masculino	branca
55	1.65	55	masculino	branca
59	1.57	50	masculino	branca
71	1.7	57	masculino	branca
59	1.65	84	feminino	branca
68	1.75	85	feminino	negra
51	1.68	67	masculino	branca
73	1.6	70	feminino	branca
51	1.58	60	masculino	parda
71	1.6	50	feminino	branca
55	1.79	80	masculino	branca
84	1.6	65	feminino	branca
70	1.6	85	feminino	branca
37	1.84	90	masculino	branca

70	1.69	74	masculino	parda
56	1.6	56	masculino	parda
57	1.72	78	masculino	parda
70	1.68	70	masculino	branca
66	1.6	75	feminino	branca
58	1.67	77	masculino	branca
86	1.6	60	feminino	branca
59	1.68	65.5	masculino	branca
38	1.7	66	masculino	negra
38	1.7	66	masculino	negra
38	1.5	68	masculino	parda
67	1.76	95	masculino	branca
17	1.83	93	masculino	branca
55	1.65	55	masculino	branca
68	1.71	90	masculino	branca

Tabela 17. Creatinina (mg/dL), Uréia (mg/dL), Albumina (g/dL), Cistatina C (mg/L), Globulina (g/dL), Osmolaridade plasmática (mOsm/L), Fosfatase alcalina (U/L) e γ -glutamyltransferase (γ GT) (U/L) urinárias no período pré-operatório nos 144 pacientes submetidos à anestesia para cirurgia vascular arterial.

Creatinina	Uréia	Albumina	Cistatina C	Fosfatase	γ GT	Globulina	Osmolaridade
1.4	44	3.4	1.33	43	106	3.1	189
0.9	30	3.9	0.95	25	33	3.1	259
1	56	3.3	0.72	33	140	3.6	271
1.4	38	3.9	0.93	19	41	3.4	308
1	32	3.8	0.79	28	44	3.3	295
0.6	13	3.1	0.58	24	19	3.3	241
1.2	44	3.8	0.92	23	24	3.1	373
0.6	11	3.6	0.56	24	69	2.7	350
0.7	22	1.4	1.23	41	33	2.5	422
1.2	40	3.1	0.85	44	259	3.2	199
0.9	33	3.9	0.68	18	13	3.3	285
0.8	39	3.8	0.77	18	8	3.4	290
1	34	3.4	0.77	21	10	3.9	352
1.2	41	4	1.49	25	26	3.7	297
0.8	29	2.9	0.81	22	23	3.2	255
0.8	26	4.5	0.69	27	34	3.4	267
1.4	38	3.8	1.39	27	52	3.2	328
0.9	17	3.5	0.48	24	40	2.4	259
0.6	36	3.2	0.64	18	9	4.1	261
1	41	2.7	0.78	26	15	2.6	378
1	25	2.9	0.86	27	111	2.3	366
0.9	23	3.7	0.93	17	23	2.7	293
1.5	46	3.8	1.52	24	23	3.5	366
0.9	35	3.9	0.82	38	25	3.3	217
0.7	15	2.4	0.8	18	16	2.7	252
0.8	22	3.6	0.7	18	9	4.3	320
0.9	33	3.2	0.63	28	82	3.4	255
0.8	19	1.9	1.05	38	196	2.6	290
1.1	35	3	1.02	34	82	4	251
0.9	47	3.3	0.8	87	69	3.6	291
0.3	21	2.1	0.74	22	30	3.5	209
1	31	2.7	1.2	17	15	2.8	275
1.1	30	2.8	0.93	29	25	3.3	269
1	34	4.2	0.79	16	58	2.7	186
0.3	14	1.8	0.67	101	36	3	263
0.7	55	1.8	1.64	46	52	3.1	298
0.5	32	1.6	1.33	72	83	2.6	327
0.9	22	2.9	0.87	38	500	4.6	260
0.9	22	1	0.9	17	20	2.8	322

1.4	42	3.4	1.13	19	16	3.9	299
1.3	36	3.5	1.15	26	40	3.2	296
0.7	16	2.6	0.53	55	122	3.4	247
0.8	48	3.8	0.91	11	15	4.3	290
0.8	18	2.6	1.07	30	171	3.2	261
0.8	41	3.5	0.73	10	5	3.1	339
0.6	36	2.4	0.92	29	29	3.1	211
0.8	20	3.5	0.75	21	36	2.9	277
0.5	17	3.7	0.49	39	40	3.1	257
0.4	44	1.6	1.48	71	103	2.4	256
0.9	26	2.22	1.53	42	44	3.7	262
0.8	21	3	0.84	23	40	4.2	270
0.9	30	2.9	0.9	24	25	2.9	366
1.4	22	2.7	0.9	24	49	2.7	206
1.2	51	2.7	1.98	29	27	4	262
0.6	16	3.8	0.65	27	85	3.3	236
0.2	10	1.5	0.51	25	21	3	246
0.7	30	3.5	1.08	29	32	3.3	287
0.9	49	4	0.77	15	24	3.7	277
0.5	20	2.2	0.8	42	48	3.2	256
1.2	58	3.4	1.23	50	71	3.2	290
1.4	50	3.6	1.36	28	28	3.8	266
0.9	34	3.3	1.11	18	18	3.6	356
1.1	44	3.9	1.05	27	29	3.3	274
0.8	17	1.4	1.09	18	13	2.6	312
0.7	38	4.1	0.77	20	18	3.3	358
0.4	44	2	1.41	22	31	2.4	154
1.2	41	4.3	0.78	16	16	4.4	226
1.1	52	4.1	0.77	19	27	3.6	249
1.3	90	2.3	1.77	44	126	3.3	267
1.6	34	3.3	1.37	18	51	3.1	260
0.6	21	2.7	0.58	49	111	3.4	322
0.8	17	3.5	0.7	19	26	3.7	261
0.6	16	2.8	0.73	28	35	3.9	270
0.8	44	3.8	0.76	28	65	3.8	287
0.9	25	3.1	0.88	26	70	5	286
0.6	34	3	0.8	29	29	4.2	253
0.8	19	3.9	0.74	18	22	3	336
0.7	20	3.3	0.94	18	23	3.6	261
0.7	24	4	0.43	162	23	3.6	297
0.7	14	3.6	0.49	19	31	4.1	287
0.5	7.7	2.7	0.7	31	33	3.6	290
0.9	42	3	0.96	25	40	2.8	341
1	48	3.8	0.99	27	48	3	275

1	23	2.9	1.28	33	30	4.3	310
0.8	50	2.8	1.28	33	191	3.3	275
0.9	24	3.3	0.9	18	36	3.2	217
1.2	55	3.3	1.17	18	16	3.2	269
0.8	20	3.8	0.69	24	55	3.1	304
1.1	28	3.9	0.87	14	41	3.3	271
0.8	48	3.5	0.77	27	42	3.1	263
0.5	77	4	0.28	30	193	2.6	332
0.9	30	3.5	0.64	10	31	4.5	230
0.6	28	2.6	0.63	38	94	3.3	256
0.5	18	3.5	0.68	69	41	3.6	266
0.6	32	2.2	0.67	30	28	3.2	287
1.3	54	3.9	1.34	61	364	3.5	310
0.9	27	3.3	0.77	19	33	3.1	287
0.7	28	3.2	0.66	17	15	3.9	326
0.7	53	3.3	0.69	36	32	3.1	336
1.1	49	3.5	0.88	20	26	2.9	323
0.6	17	3.5	0.66	22	57	3	266
0.5	30	2.5	0.69	57	123	2.7	278
0.8	48	2.3	0.91	54	97	3	274
0.6	29	3.1	0.64	20	18	3.6	293
0.9	34	3.1	1.09	30	70	3.6	316
0.7	28	3.4	0.82	28	57	2.9	260
1.1	21	3.3	1.02	23	16	2.8	258
0.5	22	2.7	0.76	17	23	3.1	279
0.6	18	2.8	0.65	20	41	3.3	320
1	20	3	0.81	15	39	4.2	221
0.9	3	4.3	0.81	14	31	3.6	260
0.8	18	4.5	0.84	11	11	2.8	315
1	41	3.5	0.8	19	49	3.5	249
0.5	29	2.1	0.69	35	75	3.5	224
0.8	19	4.2	0.84	16	29	3	292
1.5	55	4.4	1.12	33	100	2.8	322
0.4	12	2.2	0.41	16	23	3.4	275
1	48	2.6	0.95	21	30	3.1	281
0.9	38	4.3	0.81	11	21	3.1	238
0.8	34	3.6	1.13	15	22	2.4	290
1.2	32	2.9	1.02	19	43	3.4	298
0.9	28	3.5	0.69	17	36	2.3	203
0.8	68	3.8	1.14	22	68	2.1	215
0.9	24	3.4	0.8	19	34	3	298
1	25	3.1	0.87	57	81	2.7	210
0.9	27	3.9	0.82	18	33	2.8	295
1.3	79	3.3	1.64	28	18	2.4	250

0.7	60	3.8	1.15	26	57	3.4	270
0.7	18	4.1	0.73	10	5	3.9	170
0.7	26	3.1	0.62	20	23	3.2	264
0.8	20	1	0.79	4.9	101	2.7	226
1.2	29	4.2	1.01	16	40	2.7	215
0.9	30	3.2	0.61	20	52	3.5	251
0.8	20	4.6	0.72	32	172	3.3	212
1	40	3.9	1.11	14	16	3	294
0.8	24	2.9	1.09	11	9	3.3	246
0.8	31	3	0.46	24	78	3.1	206
0.6	1.2	3.1	0.63	19	33	3.9	231
0.6	18	2.9	0.58	39	85	3.7	183
0.5	16	2.3	0.51	22	55	3.4	248
0.8	39	3.5	0.59	16	51	3.1	208
0.7	22	3.7	0.77	20	27	2.5	278
0.5	17	2.5	0.41	14	32	3.6	247
0.7	17	3.2	0.61	21	52	3.2	248

Tabela 18. Creatinina (mg/dL), Uréia (mg/dL), Albumina (g/dL), Cistatina C (mg/L), Globulina (g/dL), Osmolaridade plasmática (mOsm/L), Fosfatase alcalina (U/L) e γ -glutamyltransferase (γ GT) (U/L) urinárias no pós-operatório nos 144 pacientes submetidos à anestesia para cirurgia vascular arterial.

Creatinina	Uréia	Albumina	Cistatina C	Fosfatase	γ GT	Osmolaridade	Globulina
1.1	32	2.6	1.06	31	74	156	2.6
0.8	22	3.1	0.73	27	84	216	2.6
0.9	57.5	2.9	0.89	35	141	271	2.9
1.2	26	2.7	0.72	71	25	273	2.7
1	22	3.5	0.68	25	30	283	3
0.5	10	2.3	0.47	26	58	231	2.8
0.9	29	3.3	0.79	25	28	291	3
0.7	11	3.1	0.45	24	66	314	2.7
0.5	27	1.1	1.05	59	61	316	2.5
1.2	24	3	0.84	17	9	279	3.1
0.6	14	2.4	0.54	27	73	254	2.4
0.7	24	2.5	0.58	25	64	273	2.6
1.1	18	2.7	0.67	20	23	367	3.5
1.7	47	2.3	0.97	26	140	274	2.6
0.8	26	2.1	0.69	33	70	243	2.3
0.9	18	3.4	0.62	20	16	278	2.9
1.1	32	3.2	0.96	24	18	256	2.8
0.8	15	2.1	0.46	25	54	260	2.1
0.6	28	2.9	0.59	19	15	203	3.8
0.8	26	2.5	0.61	25	15	312	2.6
1	24	2	0.8	24	67	261	2.2
0.7	2	2.1	0.6	29	54	225	2.4
1.3	42	3.4	1.4	39	108	289	2.6
0.9	23	3	0.65	45	37	254	3.1
0.6	11	2.3	0.68	50	210	271	2.3
0.7	23	3.1	0.64	55	143	300	2.9
0.8	21	3.2	0.59	20	52	249	3.5
0.7	20	1.5	1.09	20	20	280	2.6
0.8	29	2.8	1.06	124	168	248	3.6
1	52	2.4	1.14	18	297	260	2.8
0.5	20	1.9	0.56	27	55	228	3.7
0.8	19	1.9	1.01	38	196	273	2.3
1.1	35	2.3	0.99	38	75	270	2.9
1	37	4.3	0.72	20	109	218	2.8
0.1	11	1.4	0.6	41	40	260	2.8
0.8	50	1.7	1.45	44	27	282	2.9
0.7	32	1.6	1.51	114	77	333	3.1
0.8	18	2.9	0.77	17	25	269	4.5
0.8	14	1.8	0.86	19	52	366	1.7

1.2	37	3	0.99	17	13	274	3.3
1.4	37	3.5	1.18	23	46	291	3
0.8	16	2.8	0.51	32	46	267	3.7
0.8	32	3	0.59	12	13	180	2.9
0.8	21	2.7	0.98	31	82	260	3
0.7	21	3	0.6	14	26	315	2.9
0.1	18	1.6	0.8	37	23	229	2.4
0.9	26.3	3.2	0.74	25	29	266	2.6
0.6	13	3.1	0.39	20	27	259	3
0.4	56	1.1	1.28	282	359	318	1.9
1	29.1	1.7	1.79	26	26	250	3.1
0.9	17.8	2.9	0.74	19	18	252	2.9
0.9	29	2.2	1.06	35	72	279	2.6
1.5	19	2.1	1.06	44	51	210	2.5
1	48	2	1.71	21	19	268	3.3
0.6	32	3.5	0.53	22	73	210	3.5
0.2	10.8	1.3	0.62	45	105	244	2.8
0.6	19	2.5	0.6	29	47	257	2.8
1.2	43	4.4	0.79	29	186	269	3.1
0.5	20	2.2	0.79	26	39	256	3.1
0.8	2.9	2.6	0.73	24	26	255	2.8
1	29	3.7	1.14	24	32	255	3.8
0.9	34	3.5	1.12	21	27	310	3.6
1.1	29	3.3	1.02	29	47	283	3.1
0.4	20	1.6	0.72	30	31	280	2.7
0.8	39	3.4	0.61	25	34	256	3
0.7	35	2.2	1.35	18	21	200	2.7
1.3	30	3.4	1.2	21	27	242	3.5
1.1	38	3.4	0.69	32	58	234	3
2.7	10	1.6	2.64	29	83	320	2.4
1.5	39	1.9	1.11	14	39	215	2.8
0.6	17	2.4	0.59	24	42	310	3.4
0.8	15	3.2	0.64	18	31	252	3.1
0.7	16	2.6	0.68	29	44	261	3.1
0.7	26	2.7	0.7	17	27	263	3
1	22	2.9	0.85	11	27	280	4.6
0.8	31	2.7	0.79	31	36	260	3
0.8	17	2.8	0.63	17	18	341	3
0.7	14	2.5	0.79	19	28	240	3.2
0.7	18	3	0.39	24	16	281	3.3
0.7	13	3.1	0.39	22	39	283	3.7
0.5	8	2.5	0.74	38	35	284	3.6
0.8	3.9	2.8	0.92	24	53	353	2.8
1.1	4.18	3.5	1.17	23	110	281	3.3

0.9	25	3	1.05	23	21	272	4
0.6	37	2.6	1.12	37	80	264	2.8
0.8	17	2.6	0.91	15	27	174	3
1.1	41	2.7	1.15	75	20	264	2.6
0.7	17	3.3	0.55	20	32	295	2.9
1.1	12	2.7	0.76	21	45	246	2.5
0.8	35	2.8	0.76	24	39	265	3.2
1.1	38	3.4	0.99	31	64	375	2.2
0.7	27	3.2	0.5	18	41	185	4.5
0.6	24	2.2	0.59	38	136	273	2.9
0.3	11	1.8	0.57	40	22	329	2.8
0.6	27	2.2	0.59	41	56	310	2.6
1.1	48	2.4	1.16	41	168	210	2.7
0.9	24	2	0.6	28	101	247	2.5
0.7	34	2.9	0.62	25	102	298	3.7
0.7	28	2.3	0.63	17	18	326	2.3
0.9	45	3.3	0.82	33	82	267	2.5
0.6	17	3.5	0.54	22	57	302	3.1
0.5	21	1.6	0.44	26	43	228	1.8
0.7	30	2.2	0.79	44	108	285	3
0.4	24	3.1	0.59	23	71	271	3
0.9	54	2.1	1.27	24	61	289	2.6
0.5	47	2.8	0.83	23	80	270	2.7
1.1	26	2.7	1.14	16	16	257	2.5
0.7	24	1.9	0.87	63	235	250	2.5
0.6	9	3.1	0.55	14	16	280	3.2
1.3	29	3	0.97	24	39	217	3.8
0.8	31	3.8	0.72	20	21	260	2.9
0.8	20	2.7	0.65	15	42	304	2.4
0.8	29	3	0.67	19	77	194	3.4
0.3	21	2.1	0.74	22	30	209	3.7
0.7	17	2.8	0.6	24	37	271	2.4
1.3	45	3.6	0.91	15	30	282	3.3
0.6	15	2	0.32	17	5	238	3.3
1.1	70	2.6	0.77	21	40	247	3.2
0.9	30	3.6	0.71	28	77	212	3
0.4	28	3	0.86	29	75	200	2.7
1.2	26	2.5	0.69	19	30	238	3.1
0.8	28	3.5	0.57	66	50	228	2.1
0.8	48	2.5	0.84	22	28	183	1.7
0.9	17	3.2	0.75	27	89	218	2.7
0.9	39	2.6	0.94	70	192	279	2.6
0.8	21	3.7	0.68	25	34	167	3.2
1	31	3.1	1.17	37	47	266	2.5

0.7	30	3.1	0.8	15	47	218	3.1
0.6	21	3.7	0.66	14	25	217	3.9
0.8	32	2.9	0.57	24	48	210	3.1
0.7	17	0.9	1.26	56	120	242	2.3
0.9	36	3.9	0.96	21	164	215	2.7
0.8	20	2.2	0.53	30	49	223	2.7
0.8	18	4.6	0.85	26	71	210	3.3
0.7	17	2.8	0.83	18	40	183	2.4
0.9	16	2.6	0.23	16	99	160	3
1.1	30	1.9	0.58	33	167	245	2.7
0.6	12	3.3	0.65	23	47	248	4.1
0.5	16	2.5	0.51	143	113	248	3.7
0.55	10	2.6	0.54	32	67	235	4
0.8	29	3.2	0.77	16	77	313	3
0.7	14	3.4	0.44	16	50	183	2.7
0.5	19	1.8	0.5	20	41	275	3.1
0.5	9	2.6	0.55	19	83	223	3