



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

José de Souza Andrade Neto

**Cistatina C plasmática como biomarcador de
lesão renal aguda em idosos após correção de
fratura de fêmur**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu
2017

José de Souza Andrade Neto

**Cistatina C plasmática como biomarcador de lesão
renal aguda em idosos após correção de
fratura de fêmur**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Anestesiologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu,
UNESP, para obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

**Botucatu
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Andrade Neto, José de Souza.

Cistatina C plasmática na lesão renal aguda em idosos após bloqueio subaracnoide para correção de fratura de fêmur / José de Souza Andrade Neto. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo
Capes: 40102130

1. Idosos - Assistência hospitalar. 2. Cistatina C. 3. Insuficiência renal aguda. 4. Fraturas ósseas. 5. Fêmur - Fraturas.

Palavras-chave: Biomarcador renal; Cistatina C; Creatinina; Idosos; Lesão renal aguda.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família e, em especial, à minha esposa Keila Lopes Andrade, pela compreensão, incentivo e companheirismo. Aos meus filhos, Valmir Neto, Helena Andrade e Heloisa Andrade, de onde extraio toda a força que preciso para qualquer desafio. Aos meus pais, Regina Helena e Valmir Guedes, aos meus irmãos Valmir Filho e Verena Andrade, todos muito importantes em minha vida.

Agradecimento Especial

À minha orientadora, Professora Norma Sueli Pinheiro Módolo, por todos os ensinamentos nesses proveitosos cinco anos de convivência e por tornar possível a realização de mais este sonho.

Agradecimentos

Agradeço adicionalmente a algumas pessoas que me ajudaram tornando possível a realização desse trabalho:

À Luciane Oliveira, enfermeira do serviço de ortopedia do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

À Regina Moretto, bioquímica do Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

À equipe de Anestesiologia do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

À equipe de cirurgiões ortopedistas do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

Aos médicos residentes de Anestesiologia do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

À equipe de técnicos de enfermagem do Centro Cirúrgico do Hospital Geral de Vitória da Conquista e, em especial, a Ana, Rita, Leila, Eliete, Marilene e Miriam.

À Nádia Chiachio, bioquímica do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

À equipe de técnicos do Banco de Sangue do Hospital Geral de Vitória da Conquista.

À Tatiane de F. Pineiz Biondo, assistente administrativo da Seção de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

À Joana Jacirene Costa Teixeira, funcionária do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Ao meu grande amigo e companheiro de viagem, Reinaldo Silva Junior.

A todos, meu muito obrigado!

Andrade JN. Cistatina C plasmática como biomarcador de lesão renal aguda em idosos após correção de fratura de fêmur. [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina - UNESP; 2017. 65p.

Introdução: a lesão renal aguda (LRA) é prevalente em pacientes hospitalizados e responsável por alta morbimortalidade. No entanto, ainda não há um marcador precoce e acurado para seu diagnóstico. Pacientes idosos estão em risco de desenvolver LRA no pós-operatório de grandes cirurgias. **Objetivos:** avaliar o biomarcador cistatina C plasmática como preditor precoce de LRA no período pós-operatório de cirurgia para correção de fratura de fêmur em idosos. **Método:** cinquenta e nove pacientes idosos submetidos à cirurgia de correção de fratura de fêmur foram estudados prospectivamente por 48 horas do pós-operatório. Amostras de sangue foram coletadas para análise de cistatina C plasmática nos seguintes tempos: logo ao término da cirurgia, no período de 4 e 24 horas depois. Amostras da creatinina foram coletadas na admissão hospitalar, ao término da cirurgia, 4, 24 e 48 horas no pós-operatório. Para a determinação do diagnóstico e estadiamento de LRA foi utilizado o critério KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcomes Acute Kidney Injury Workgroup). Foi analisada a precocidade e acurácia, esta última por meio da área sob a curva *receiver operating characteristic* (AUC ROC), da molécula de cistatina C plasmática para diagnóstico de LRA (KDIGO ≥ 1). **Resultados:** vinte e um pacientes (35,5%) apresentaram LRA. A cistatina C plasmática foi um marcador precoce de LRA elevando-se 4 horas após o fim da cirurgia ($p < 0,003$). Obteve uma AUC ROC em 4 horas de 0,750 (IC 95% de 0,610 a 0,860) e de 0,778 (IC 95% de 0,640 a 0,870) em 24 horas do pós-operatório. **Conclusão:** a molécula de cistatina C plasmática é um marcador precoce e com boa acurácia (apresentou AUC ROC $> 0,70$) para LRA, além de possuir elevado valor preditivo negativo para o ponto de corte de 0,92mg/L após 4 horas do término da cirurgia.

Palavras-chave: cistatina C; idosos; lesão renal aguda; biomarcador renal; creatinina; fratura de fêmur.

Andrade JN. Plasma Cystatin C in acute renal injury in the elderly after subarachnoid block for correction of femur fracture. [Ph.D. thesis]: Botucatu: Medical School - São Paulo State University (Unesp); 2017. 65p

Introduction: acute renal injury (AKI) is prevalent in hospitalized patients and is responsible for high morbidity and mortality. However, there is not yet an early and accurate marker for its diagnosis. Elderly patients are at risk of developing AKI in the postoperative of major surgeries. **Objectives:** to evaluate the plasma cystatin C biomarker as an early predictor of AKI in the postoperative period of surgery for the correction of femoral fractures in the elderly. **Method:** fifty nine elderly patients who underwent femoral fracture correction surgery were prospectively studied 48 hours postoperatively. Blood samples were collected for analysis of plasma cystatin C at the following times: at the end of surgery, at 4 and 24 hours thereafter. Creatinine samples were collected at hospital admission, at the end of surgery, 4, 24 afterwards; and 48 hours postoperatively to determine the diagnosis and staging of AKI by the KDIGO criterion. The precocity and accuracy were analyzed, the latter using the area under the receiver operating characteristic (AUC ROC) curve of the plasma cystatin C molecule for the diagnosis of AKI (KDIGO ≥ 1). **Results:** twenty one patients (35.5%) had AKI. Plasma cystatin C was an early marker of AKI, elevated 4 hours after the end of surgery ($p < 0.003$). It obtained a 4-hour AUC ROC of 0.750 (IC 95% of 0.610-0.860) and 0.778 (IC 95% of 0.640-0.870) within 24 hours postoperatively. **Conclusion:** the plasma cystatin C molecule is an early marker with good accuracy (AUC ROC > 0.70) for AKI, and has a high negative predictive value for the cutoff point of 0,92mg/L 4 hours after the end of the surgery.

Key-words: cystatin C; elderly; acute renal injury; renal biomarker; creatinine; femur fracture

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios RIFLE para diagnóstico de LRA.....	12
Tabela 2	Classificação AKIN para o diagnóstico de LRA.....	14
Tabela 3	Classificação KDIGO para o diagnóstico de LRA.....	14
Tabela 4	Características demográficas e clínicas da amostra e incidência de LRA (KDIGO \geq 1).....	34
Tabela 5	Variáveis do intraoperatório segundo a presença ou não de LRA.....	35
Tabela 6	Análise bivariada das medianas das concentrações plasmáticas dos marcadores cistatina C e creatinina para presença de LRA.....	35
Tabela 7	Correlação de Spearman para Cistatina C e creatinina.....	43
Tabela 8	Modelos de regressão logística da cistatina C plasmática e suas variações. LRA (KDIGO \geq 1) como variável dependente.....	44
Tabela 9	Risco relativo para LRA de acordo com a cistatina C plasmática pós-operatória.....	44
Tabela 10	Avaliação da cistatina C plasmática como teste diagnóstico discriminatório para LRA.....	45
Tabela 11	Avaliação da variação da creatinina plasmática como teste diagnóstico discriminatório para LRA.....	46
Tabela 12	Modelos de regressão logística da creatinina. LRA (KDIGO \geq 1) como variável dependente.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma.....	33
Figura 2	Concentração de cistatina C plasmática conforme presença de LRA (KDIGO \geq 1) e tempo.....	37
Figura 3	Incidência de LRA avaliada em 59 pacientes segundo ocorrência de hipotensão intraoperatória.....	38
Figura 4	Concentração plasmática de cistatina C 4 e 24 horas após a cirurgia, segundo ocorrência de hipotensão intraoperatória.....	39
Figura 5	Concentração plasmática basal de cistatina C, segundo grupo etário.....	40
Figura 6	Concentração plasmática de cistatina C 4 e 24 horas após a cirurgia, segundo ocorrência de LRA (KDIGO \geq 1).....	42
Figura 7	Correlação entre as concentrações plasmáticas de Cistatina C e Creatinina estratificadas por tempo.....	43
Figura 8	Curva ROC da cistatina C plasmática para seus valores absolutos de 0,4 e 24 horas.....	47
Figura 9	Curva ROC da variação da cistatina C plasmática.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ADQI	Acute dialysis quality initiative
AKIN	Acute kidney injury network
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AUC ROC	Área sob a curva <i>Receiving Operator Characteristic</i>
CIS C	Cistatina C
Cr	Creatinina
DM	Diabetes Mellitus
DU	Débito urinário
FSR	Fluxo sanguíneo renal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
KDIGO	Kidney disease improve global outcomes
LRA	Lesão renal aguda
LRC	Lesão renal crônica
NTA	Necrose tubular aguda
RIFLE	Risk injury feilure loss e end-stage
RR	Risco Relativo
TFG	Taxa de filtração glomerular
TSR	Terapia de substituição renal
UTI	Unidade de terapia intensiva
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 BIOMARCADORES	14
1.2 AMOSTRA DO ESTUDO	19
1.3 MECANISMO DE LESÃO RENAL PERIOPERATÓRIA	22
2 HIPÓTESE DO ESTUDO	24
3 OBJETIVO	25
4 MÉTODOS	26
4.1 PACIENTES.....	26
4.2 COLETA DAS AMOSTRAS	29
4.3 DOSAGENS DOS BIOMARCADORES	30
4.4 CÁLCULO AMOSTRAL	31
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5 RESULTADOS	33
6 DISCUSSÃO	48
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	58
6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
7 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica com amplo espectro de apresentação, variando desde um comprometimento renal leve assintomático e plenamente reversível, até completa perda de função renal com necessidade de terapia de substituição renal (TSR) ⁽¹⁾. A falência renal aguda leva à perda da capacidade de excreção renal e, conseqüentemente, ao acúmulo de escórias nitrogenadas resultantes do metabolismo proteico, representados pelos aumentos nas concentrações de ureia e creatinina ⁽¹⁾. Sua ocorrência tem graves implicações como acidose metabólica complicada com depressão cardiovascular e choque refratário levando a disfunções dos demais órgãos ⁽¹⁾. A retenção hídrica decorrente da anúria pode ocasionar emergência hipertensiva, congestão pulmonar e insuficiência respiratória aguda ⁽¹⁾. A incapacidade de regulação de íons e solutos pode acarretar graves distúrbios eletrolíticos como hipercalemia e, por conseguinte, arritmias fatais ⁽¹⁾. Há também comprometimento da função plaquetária e sangramentos, além do desenvolvimento de encefalopatia com rebaixamento do nível de consciência ⁽¹⁾.

A LRA tem elevada prevalência no ambiente hospitalar ⁽²⁾. Estudo publicado em 2002 mostrou incidência de 5 a 7% entre todos os pacientes hospitalizados e em mais de 30% nos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ⁽²⁾. Dos pacientes hospitalizados que desenvolvem lesão renal, 18% a 47% ocorrem em pacientes cirúrgicos, principalmente cirurgias cardiovasculares, no período perioperatório ⁽³⁻⁵⁾, e a chance de recuperação completa da função renal ocorre somente em 15% ⁽⁶⁾.

Atualmente, baseado em novos conceitos de LRA, foi evidenciada incidência mais elevada dessa doença. Em metanálise publicada no ano de 2013, quando foi utilizada a classificação do *Kidney Disease: Improve Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup* para LRA, esta apresentou uma incidência global de 23% em pacientes hospitalizados⁽⁷⁾.

Não havia uma definição universalmente aceita para LRA o que acarretou divergências e dificuldades para a comunicação científica internacional. Na tentativa de padronizar a definição de LRA, em 2004, o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* criou o critério RIFLE⁽⁸⁾. Caracterizava-se por estratificar a LRA em três estágios (R, Risk; I, Injury; F, Failure) e dois desfechos (L, Loss; E, End-Stage) de acordo com elevações dos níveis de creatinina ou diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) ou diminuição do débito urinário (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios RIFLE para diagnóstico de LRA (Adaptado de Bellomo et al. 2004)⁽⁸⁾

Critérios RIFLE Classe	Critérios de TFG	Critérios de fluxo urinário
Risco (Risk)	Aumento de 1.5 x Cr basal ou diminuição > 25% TFG	DU < 0,5 mL / kg / h por 6 h
Lesão (Injury)	Aumento de 2.0 x Cr basal ou diminuição > 50% TFG	DU < 0,5 mL / kg / h por 12 h
Falência (Failure)	Aumento 3.0 x Cr basal ou diminuição > 75% TFG ou creatinina ≥ 4 mg / dL (aumento agudo de ≥0,5 mg / dL)	DU < 0,3 mL / kg / h por 24 h ou anúria por 12 h

RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage (dois últimos não apresentados na tabela); LRA = lesão renal aguda; TFG = taxa de filtração glomerular; Cr = Creatinina; DU = débito urinário.

O critério RIFLE teve seu uso validado em trabalhos clínicos e experimentais e mostrou ter impacto no prognóstico e mortalidade na medida em que a disfunção renal evolui pelos diferentes estágios⁽⁹⁾. Em 2007, o grupo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, utilizando o critério anterior como referência, introduziu a classificação AKIN que caracterizou a LRA em apenas três estágios de acordo com os valores da creatinina e/ou débito urinário⁽¹⁰⁾. A classificação AKIN difere da classificação de RIFLE principalmente por considerar a creatinina de 48 horas como referência e uma elevação desta de 0,3 mg/dL já como risco de lesão (estágio AKIN I) após estabelecido o adequado estado volêmico do paciente (Tabela 2). A classificação do AKIN foi capaz de identificar mais pacientes no estágio I de LRA do que a classificação de RIFLE no correspondente estágio Risk, porém sem diferença quando comparado prognóstico e mortalidade^(11,12). A classificação do grupo KDIGO AKI Workgroup (Kidney Disease Improving Global Guidelines Clinical Practice for Acute Kidney Injury) surgiu em 2012 com a função de unir o que havia de satisfatório do critério RIFLE com a melhor sensibilidade do critério AKIN^(12,13). O critério KDIGO também é utilizado para identificar e classificar precocemente pacientes que desenvolvem LRA à medida que quantifica e estratifica a disfunção renal de acordo com as elevações da creatinina sérica ou diminuição do débito urinário (Tabela 3).

Tabela 2 - Classificação AKIN para o diagnóstico de LRA (Adaptado de Metha et al. 2007) ⁽¹⁰⁾

Estágio	Crítérios de Cr sérica	Crítérios de fluxo urinário
1	Aumento da Cr sérica de $\geq 0,3$ mg / dL ou aumento para ≥ 150 a 200% da linha de base	DU $< 0,5$ mL / kg / h por 6 h
2	Aumento da Cr sérica > 200 a 300% da linha de base	DU $< 0,5$ mL / kg / h por 12 h
3	Aumento da Cr sérica $> 300\%$ da linha de base (ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg / dL com um aumento agudo de pelo menos 0,5 mg / dL)	DU $< 0,3$ mL / kg / h por 24 h ou anúria por 12 h

AKIN= Acute Kidney Injury Network group; LRA = lesão renal aguda; Cr = Creatinina; DU = débito urinário

Tabela 3 - Classificação KDIGO para o diagnóstico de LRA (Adaptado de Khwaja et al. 2012) ⁽¹³⁾

KDIGO	Crítérios de Cr sérica	Crítérios de fluxo urinário
1	Aumento $> 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) em ≤ 48 horas ou de 1,5 a 1,9 vezes a creatinina de base	DU $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas
2	de 2 a 2,9 vezes a creatinina de base	DU $< 0,5$ mL/kg/h por 12 horas
3	Aumento para $> 300\%$ da creatinina de base (>3 vezes) ou creatinina sérica $\geq 353,6$ μmol (4,0 mg/dL) ou início de RRT	DU $< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Guidelines Outcomes; LRA = lesão renal aguda; Cr = Creatinina; DU = débito urinário

A LRA é fator de risco independente para desfechos desfavoráveis⁽¹⁴⁾. A mortalidade pode alcançar 50% nos pacientes que a desenvolvem e essa taxa tem permanecido constante nas últimas décadas⁽¹⁵⁾. A mortalidade torna-se maior quanto mais elevado for o estágio da LRA, podendo atingir 70% quando há necessidade de TSR⁽¹⁶⁾. A LRA também aumenta tempo de permanência hospitalar e acarreta elevação dos custos⁽¹⁶⁾. Apesar disso, ainda não há um biomarcador sensível e específico para o diagnóstico de LRA para uso clínico.

1.1 BIOMARCADORES

Mensurar a filtração glomerular tem um importante papel na avaliação da função renal. Para isso, usa-se uma molécula (um soluto), de preferência endógena, que deve ser livremente filtrada pelos glomérulos e, idealmente, não

sofrer reabsorção ou secreção pela célula tubular renal. A concentração plasmática dessa molécula refletirá somente a capacidade do rim de depurar essa substância. Assim, quanto maior a concentração plasmática dessa molécula, menor será a TFG, indicando perda de função renal⁽¹⁷⁾.

Um biomarcador ideal para o rim deve ser específico para este órgão e não sofrer eliminação ou degradação por outro órgão. Deve ser facilmente mensurado e reprodutível, ter seu resultado rapidamente disponível além de baixo custo e estar alterado nos estágios iniciais da lesão orgânica. Sua concentração deve se correlacionar com a gravidade e evolução da doença, estimar a necessidade de TSR e prever prognóstico e mortalidade⁽¹⁸⁾.

A TFG é usada para estimar a função renal tanto no contexto de doença renal crônica, como aguda. O grupo KDIGO propôs como definição para LRA uma diminuição da TFG para valores menores do que 60 mL/min/1,73 m² em um período menor do que 3 meses. ^(13,19,20)

Para a avaliação da TFG na prática clínica, há muito tempo a creatinina tem sido utilizada como biomarcador endógeno. No entanto, a creatinina não é ideal em diversos aspectos para o diagnóstico de LRA. A dosagem da creatinina pode variar com a idade, sexo, ingestão e catabolismo proteico, massa e atividade muscular⁽²¹⁾. Ela não é um biomarcador sensível para mudanças agudas na TFG. É secretada pela célula tubular renal (podendo superestimar a TFG) e só se altera quando a TFG apresenta uma diminuição maior do que 50%. Dessa forma, tem o comportamento de um biomarcador tardio, pois leva cerca de 48 horas após o início da lesão, para atingir um estado de equilíbrio e se elevar no plasma⁽²²⁾.

A TFG também pode ser estimada pela avaliação do débito urinário (DU). Para a correta mensuração da diurese, é necessária a passagem de sonda vesical de longa permanência. Isso leva à colonização bacteriana do trato urinário e aumento de risco de infecção nosocomial⁽²³⁾. Além disso, outras condições podem levar a erros diagnósticos na interpretação da diurese tornando-a inespecífica para o diagnóstico de LRA⁽²⁴⁾. O uso de diurético pode desencadear um DU normal mesmo na presença de LRA. Diversas condições agudas e crônicas podem causar dano à célula epitelial tubular renal e, conseqüentemente, a perda da capacidade de concentração urinária, levando à dissociação da produção de urina com a função renal. Um baixo fluxo urinário também pode ocorrer na vigência de uma função renal normal, como nas situações de obstrução do trato urinário, desidratação e erros de mensuração por extravasamento de urina não computada pelos dispositivos. Muitos pacientes graves, durante internamento em UTI, apresentaram períodos de oligúria que não foram seguidos por LRA⁽²⁵⁾.

A elevada mortalidade na LRA pode estar associada ao diagnóstico tardio com os biomarcadores atualmente disponíveis. É nesse cenário de escassez de marcadores precoces e acurados para LRA que a cistatina C vem sendo avaliada e comparada à creatinina.

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular de 13 kDa, formada por uma única cadeia polipeptídica de aminoácido de formato elíptico^(26,27). Estudos com tecidos humanos mostraram que o RNA mensageiro da cistatina C está presente em todas as células nucleadas e sua produção ocorre em uma taxa constante que independe da massa muscular^(26,27). Em

pacientes que apresentam diminuição de massa muscular, como os idosos, onde a creatinina falha em estimar a TFG, a cistatina C não sofreria essa interferência⁽²⁷⁾.

Em 1994 foram desenvolvidos métodos automatizados baseados na aglutinação em líquido de partículas de látex revestido com anticorpos policlonal contra a cistatina C. Estes métodos são o PETIA (do inglês *particle-enhanced turbidimetric immuno-assay*) e o PENIA (do inglês *particle enhanced nephelometric immuno-assay*), similares em desempenho, são os principais usados em trabalhos clínicos⁽²⁷⁾. Atualmente, estão disponíveis *Kits* para dosagens da cistatina C baseado na metodologia com *screening* de anticorpos (ELISA) com alta sensibilidade para detectar pequenas concentrações sanguíneas⁽²⁸⁾. A cistatina C é uma molécula muito estável e quando armazenada a temperaturas mais baixas que -80°C pode manter sua integridade por longos períodos de tempo inclusive por anos⁽²⁷⁾.

Algumas poucas circunstâncias, diferentes da disfunção renal, interferem na concentração plasmática da cistatina C. O uso de corticoides em altas doses tem demonstrado aumentar a produção de cistatina C^(29,30). Disfunção tireoidiana, mesmo leve, também interfere na concentração plasmática desta molécula com valores mais elevados nos pacientes portadores de hipertireoidismo^(31,32).

A cistatina C devido a seu baixo peso molecular é praticamente livremente filtrada pelo glomérulo, não sofre secreção renal e é completamente degradada pelas células tubulares renais não sendo, portanto, reabsorvida. Possui uma meia vida de aproximadamente 2 horas em indivíduos com função

renal normal e uma concentração plasmática média em pessoas saudáveis em torno de 0,96 mg/L⁽²⁶⁾. Tais características físico-químicas da cistatina C a credencia para ser usada como um marcador favorável para avaliação da função renal.

Em metanálise, a cistatina C quando foi avaliada para calcular a TFG em uma população portadora de doença renal crônica (2.960 pacientes) e na população geral (mais de 90.000 participantes), mostrou melhor rendimento que a creatinina para detecção de diminuição na TFG⁽³³⁾. Nessa metanálise, a cistatina reclassificou a TFG (tanto para valores maiores quanto para valores mais baixos) e apresentou melhor correlação com o risco de morte.

A avaliação da cistatina C no cenário de LRA também tem favorecido seu uso como biomarcador. Ahlstrom et al. concluíram que a cistatina C teve desempenho semelhante à creatinina para detectar LRA em pacientes de terapia intensiva, porém não foi capaz de predizer mortalidade⁽³⁴⁾.

Villa et al., em 2005, encontraram melhor desempenho da cistatina C (AUC ROC de 0,927, IC 95% de 0,861 - 0,994) quando comparada à creatinina (AUC ROC de 0,697, IC 95% de 0,541 - 0,846) no cenário de LRA⁽³⁵⁾. Já Herget-Rosenthal et al., em 2004, também avaliando pacientes com LRA, demonstraram desempenho muito bom da cistatina C (AUC ROC de 0,82 para todos os pacientes com LRA e 0,97 para os pacientes com LRA no estágio R da classificação RIFLE) e maior precocidade (antecedência de 24 a 48 horas) para o diagnóstico da LRA quando comparado à creatinina⁽³⁶⁾. Nejat et al., em 2010, avaliaram 442 pacientes internados em UTI e também demonstraram que a

cistatina C foi um bom marcador de diminuição da função renal e mais precoce do que a creatinina plasmática⁽³⁷⁾.

Em artigo de revisão sistemática e metanálise publicado em 2011, incluindo 3.336 pacientes de terapia intensiva, cirurgia cardíaca e pacientes pediátricos, concluiu-se que a cistatina C plasmática é um ótimo marcador para prever LRA com uma AUC ROC 0,96 (IC 95% 0,95 - 0,97)⁽³³⁾. Essa mesma metanálise não demonstrou bom desempenho para a cistatina C urinária. No entanto, em 2014, Sagheb et al. não mostraram superioridade da cistatina C em relação a creatinina para a detecção precoce de LRA em 80 pacientes internados em terapia intensiva⁽³⁸⁾.

1.2 AMOSTRA DO ESTUDO

O aumento da expectativa de vida e o desenvolvimento de tecnologias médicas menos invasivas têm permitido que, cada vez mais, pacientes idosos sejam submetidos a intervenções médicas. Em um grande estudo de coorte prospectivo incluindo 31.860 pacientes hospitalizados recrutados durante um período de 12 meses, 4.176 pacientes (13,1%) eram idosos, e destes, 59 desenvolveram falência renal aguda (1,4%), definida neste trabalho como um valor de creatinina maior que 176,8 $\mu\text{mol/L}$ (o equivalente a 2,0 mg/L) nos pacientes que tinham creatinina basal normal ⁽³⁹⁾.

A Organização Mundial de Saúde considera uma pessoa idosa em países subdesenvolvidos quando igual ou maior de 60 anos de idade⁽⁴⁰⁾. Acima dessa faixa etária, o indivíduo apresenta alterações em muitos sistemas orgânicos, o que resulta em redução da reserva fisiológica e um declínio mais

acentuado das funções orgânicas quando submetidos a uma situação de estresse.

A idade avançada é um dos fatores de risco para desenvolver LRA⁽⁴⁾. Mudanças estruturais no rim provocadas pelo envelhecimento, por vezes se confunde com alterações histopatológicas. Há diminuição da massa renal, diminuição do número de glomérulos normofuncionantes (esclerose glomerular) e surgimento de fibrose túbulo-intersticial. Ocorre também declínio da TFG e do fluxo sanguíneo renal (FSR) e aumento da resistência vascular renal a partir da idade de 65 anos. A função tubular e a capacidade de concentrar urina e excretar sal e água também estão comprometidas. Essas mudanças tornam-se mais acentuadas quando associadas a doenças comuns dessa faixa etária⁽⁴¹⁾. Condições como a lesão renal crônica (LRC), a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus, a doença aterosclerótica e insuficiência cardíaca congestiva, são algumas das enfermidades prevalentes nessa população que a torna mais propensa a desenvolver LRA quando sofrem qualquer tipo de agravo à saúde ^(4,42).

Sabendo da grande limitação da creatinina em demonstrar o comprometimento da filtração glomerular que ocorre com o envelhecimento, a cistatina C pode ser um marcador alternativo para determinar diminuição da TFG nos idosos.

Fliser et al. ao avaliarem a TFG mensurada pela *clearance* de inulina em pessoas jovens e idosas saudáveis concluíram que a cistatina C foi superior à creatinina como marcador para diminuição da TFG nos idosos⁽⁴³⁾. A concentração da cistatina C ($0,84 \pm 0,10$ mg/L) foi maior nessa população quando comparada aos indivíduos jovens ($0,69 \pm 0,08$ mg/L) e, para a mesma

comparação, a creatinina não apresentou diferença. Hojs et al. também encontraram resultado semelhante (superioridade da cistatina C frente à creatinina) em 144 pacientes com mais de 60 anos (média de idade foi de 70,4 anos) onde a TFG foi determinada pelo *clearance* de creatinina marcada com ácido etilenodiaminotetracético⁽⁴⁴⁾.

Finney et al., também estudando a cistatina C em 401 idosos saudáveis, demonstraram elevações na concentração dessa molécula com o aumento da idade, sem apresentar diferença entre sexo, e resultado inverso foi visto com a creatinina⁽⁴⁵⁾. Estes autores estabeleceram valores de referência para a cistatina C de acordo com intervalos relacionados à idade (60 - 79 anos, 0,93 a 2,68 mg/L; > 80 anos, 1,07 - 3,35 mg/L). Acredita-se que o melhor desempenho visto com a cistatina C deve-se à sua produção constante e não variação com a massa muscular. Curiosamente, em um trabalho com 48 pacientes muito idosos (idade acima de 85 anos) a cistatina C teve desempenho semelhante à creatinina⁽⁴⁶⁾.

A LRC é um conhecido e importante fator de risco para evento cardiovascular⁽⁴⁷⁾. Em grandes estudos de coorte prospectivos em idosos saudáveis^(48,49), valores elevados de cistatina C se mostraram fator de risco independente para mortalidade, principalmente de causa cardiovascular como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Estes estudos reforçaram essa associação em pessoas idosas na medida em que valores mais elevados de cistatina C corresponderam a taxas mais elevadas de mortalidade.

1.3 MECANISMO DE LESÃO RENAL PERIOPERATÓRIA

Os mecanismos de lesão renal no período perioperatório são diversos⁽⁴⁾. No intraoperatório, o hipofluxo renal corresponde à principal causa de LRA nos pacientes submetidos a cirurgias de grande porte^(50,51). Está frequentemente associada à hipovolemia secundária a translocação de fluidos, perda aguda de sangue, também hipotensão intraoperatória desencadeada por depressão cardiovascular provocada por agentes anestésicos. Em situação normal, o FSR excede o consumo renal de oxigênio. Esse fluxo não é distribuído de modo uniforme, sendo que o córtex recebe mais do que 75% de sangue em comparação à medula renal. No entanto, é na medula onde ocorre o transporte ativo de sódio, dependente de oxigênio, que mantém a hiperosmolaridade dessa região essencial para manter a capacidade do rim de concentrar a urina. Nesse ambiente de elevado consumo de oxigênio, a despeito de baixa pressão parcial deste gás, a região medular torna-se susceptível à lesão isquêmica quando ocorre diminuição no FSR⁽⁵²⁾.

O rim possui mecanismos de compensação durante períodos de hipoperfusão. A autorregulação renal ocorre quando a diminuição da pressão de perfusão renal desencadeia vasodilatação da arteríola aferente, mediada por prostaglandinas vasodilatadoras, seguida de vasoconstrição das arteríolas eferentes mediada pela angiotensina 2, com a finalidade de manter o FSR e a TFG. Quando os mecanismos de lesão não são interrompidos e a autorregulação não mais consegue manter o FSR, ocorre a lesão renal isquêmica. Lesões prolongadas, por sua vez, levam à ativação endotelial, ativação da cascata

inflamatória e do sistema de coagulação. Estes fenômenos acabam por resultar na ruptura de junções celulares e apoptose de células epiteliais tubulares, também denominada de necrose tubular aguda (NTA)⁽⁵³⁾

Os pacientes idosos que apresentam fratura de fêmur estão sujeitos a muitos desses mecanismos (hipovolemia secundária à perda sanguínea) e, também, mecanismos adicionais de lesão renal como desidratação por menor ingesta hídrica, rabdomiólise causada pelo trauma muscular e, mais raramente, devido à embolia gordurosa. Em alguns procedimentos cirúrgicos faz-se necessário o uso de metilmetacrilato (cimento ortopédico) que pode causar instabilidade hemodinâmica durante seu implante (vasodilatação secundária a uma reação exotérmica) e/ou embolização de conteúdos da medula óssea. O emprego de drogas nefrotóxicas como anti-inflamatórios não esteroides para analgesia também podem causar ou agravar a LRA. A Insuficiência cardíaca tanto sistólica quanto diastólica, prevalente em pacientes idosos, contribui para a manutenção do estado de hipoperfusão⁽⁵¹⁾, assim como o uso de medicamentos para o seu tratamento (diuréticos de alça, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina). A presença de sepse também é frequente em pacientes idosos hospitalizados e principal fator de risco para LRA hospitalar⁽³⁹⁾. Azevedo et al. demonstraram uma incidência de 21% de LRA baseada nos critérios de RIFLE no pós-operatório de pacientes com mais de 65 anos que foram submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur⁽⁵⁴⁾.

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Nos pacientes idosos submetidos à cirurgia para correção de fratura de fêmur, a cistatina C tem sua concentração plasmática elevada precocemente nos pacientes que desenvolvem LRA.

3 OBJETIVO

Avaliar a acurácia por meio da análise da área sob a curva *receiver operating characteristic* (AUC ROC) da molécula de cistatina C plasmática como biomarcador precoce de LRA em uma amostra de pacientes idosos submetidos à correção de fratura de fêmur sob bloqueio subaracnoide.

4 MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Pacientes idosos submetidos à cirurgia para correção de fratura de fêmur realizada em um hospital geral público terciário de Vitória da Conquista (cidade situada na região sudoeste do Estado da Bahia, Brasil) foram elegíveis para o estudo. Sessenta e seis pacientes foram avaliados prospectivamente desde a admissão hospitalar até 48 horas do pós-operatório. O estudo foi conduzido de 01 de fevereiro a 31 de julho de 2014. Após a aprovação do Núcleo de Ensino e Pesquisa e do Comitê de Ética do mesmo hospital, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 72471616.3.00005411), após consentimento informado por escrito dos pacientes ou dos seus responsáveis legais, foi avaliada a acurácia da molécula cistatina C plasmática como preditor precoce de LRA.

Para avaliar sua precocidade, a cistatina C plasmática foi mensurada 4 horas após o término da cirurgia de correção de fratura de fêmur. Esse tempo foi definido de acordo com a meia vida desta molécula de apenas 2 horas⁽²⁶⁾, assim como, das análises dos momentos de mensurações da cistatina C nos trabalhos já publicados sobre esse marcador⁽³³⁾.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes com idade igual ou maior a 60 anos, estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) 1 e 2 (classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologistas) que foram submetidos a cirurgia para correção de fratura de

fêmur proximal sob anestesia subaracnoide. Foram excluídos do estudo os pacientes com lesão renal crônica (LRC) identificados por um valor de creatinina acima de 2,0 mg/dL ou em diálise, e aqueles com contraindicação absoluta ao bloqueio subaracnoide (coagulopatias, infecção no local da punção, recusa do paciente). Pacientes portadores de doença da tireoide ou em uso de corticoides (independente de dose) também foram excluídos visto que essas situações podem levar a alterações na concentração sanguínea da cistatina C. Portadores de doenças crônicas descompensadas tiveram o procedimento cirúrgico adiado até o controle da doença de base. Pacientes com diagnóstico de infecção em atividade tinham seu procedimento cirúrgico postergado até o término do tratamento com antimicrobianos e desde que não apresentasse mais sinais de resposta inflamatória sistêmica.

Para definição de LRA, foi utilizada a classificação de KDIGO baseada apenas nas medidas da creatinina onde uma elevação desta $\geq 1,5$ vezes de seu valor basal ou $\geq 0,3$ mg/dL definiu os pacientes como portadores de LRA. A creatinina era solicitada na admissão dos pacientes e adotada como basal no caso de desconhecimento prévio da função renal do paciente. Em casos em que a operação era postergada por um período maior que sete dias, uma nova creatinina era solicitada 48 horas antes do procedimento cirúrgico e usada como creatinina de referência. Quando aptos ao procedimento, os pacientes eram encaminhados ao centro cirúrgico após 8 horas de jejum e sem medicação pré-anestésica. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardioscopia contínua na derivação DII e V5, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso. Sondagem vesical não foi realizada e a diurese não mensurada. O acesso

venoso foi realizado em veia periférica com cateter número 20 ou 18 Gauge. Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral com a região a ser operada em nível superior e, posteriormente, submetidos a anestesia subaracnoide com punção lombar na linha média ao nível de L2 - L3 ou L3 - L4 com agulha Quincke 25G e, após retorno de líquido cefalorraquidiano, injeção intratecal, em seringa individualizada, de 12 a 14 mg de cloridrato de bupivacaina isobárica e 60 µg de morfina. Após atingida altura de bloqueio sensitivo ao nível de T12 - L1, deu-se início ao procedimento cirúrgico. As anestесias foram realizadas por diferentes anestesiolогistas que obedeceram aos critérios da pesquisa, assim como os procedimentos cirúrgicos foram realizados por diferentes cirurgiões ortopedistas. Todos os pacientes receberam profilaxia antibiótica com cefalotina dois gramas em dose única intravenosa e o uso de corticoide para profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório não foi utilizado. Oxigênio suplementar foi ofertado via cateter nasal a um fluxo de 3 L/min para todos os pacientes. A reposição volêmica intraoperatória, tanto a quantidade de volume a ser feito quanto ao tipo de expansor (cristaloide com solução salina 0,9% ou solução de Ringer lactato, coloide ou hemocomponentes) realizou-se conforme o julgamento clínico do médico anestesiolогista, embora se objetivasse uma reposição mínima de 10 mL/kg/h com soluções cristaloides. Hipotensão intraoperatória (definida por uma pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou uma diminuição de 30% desta em relação ao valor basal⁽⁵⁵⁾) foi prontamente tratada com vasopressor (cloridrato de etilefrina em doses de 2 mg intravenoso em bolus ou bitartarato de metaraminol em doses de 0,500 mg intravenoso também em bolus e repetidos se houvesse persistência da instabilidade hemodinâmica). Bradicardia

intraoperatória (definida como frequência cardíaca menor que 60 bpm) foi tratada com atropina na dose de 0,01 mg/Kg, principalmente se acompanhada de instabilidade hemodinâmica. Após o término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados à unidade de recuperação pós-anestésica e, em seguida, para a unidade de terapia intensiva, se indicado, ou para enfermaria e acompanhados por um período de 48 horas.

4.2 COLETA DAS AMOSTRAS

Imediatamente ao término da cirurgia, foi coletada amostra de sangue venoso em membros superiores para a dosagem da cistatina C e creatinina, utilizando seringas estéreis descartáveis de 5 ml acopladas a agulhas calibre 21 Gauge. Amostras subsequentes foram coletadas para ambos após 4 e 24 horas do término da operação. A creatinina ainda foi coletada após 48 horas (necessário para diagnóstico de LRA pelo critério KDIGO). Para todas as dosagens dos biomarcadores foram coletados 2 mL de sangue venoso em tubos contendo anticoagulante EDTA. Logo após as coletas, as amostras eram encaminhadas ao banco de sangue do hospital onde ocorria a centrifugação do sangue e a separação do plasma (objeto do estudo) em crio-tubos, e posterior armazenamento em botijões de alumínio da marca Volta série Cryo System contendo nitrogênio líquido a uma temperatura inferior a -170 graus centígrados até sua posterior análise (em baixas temperaturas a molécula de cistatina C plasmática pode ser conservada por longos períodos)⁽²⁷⁾.

4.3 DOSAGENS DOS BIOMARCADORES

As amostras de plasma da cistatina C foram transportadas por transporte terrestre seguindo padrões adequados de vigilância sanitária e, posteriormente, analisadas no Laboratório Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (UNIPEX), pelo método *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), Kit Cystatin C (Human), catálogo ALX-850-292, marca Enzo Life Sciences. The Enzo Life Sciences Cystatin C (Human) Elisa é um ensaio imunoenzimático direto usado para quantificar as concentrações de cistatina C presentes nas amostras. O teste baseia-se na identificação de antígenos por anticorpos marcados com uma enzima, que atua sobre seu substrato e provoca a mudança da coloração do cromógeno (substância incolor que ao ser oxidada pela enzima acarreta mudança em sua coloração). A enzima mais comumente utilizada neste teste é a peroxidase, que catalisa a reação de desdobramento da água oxigenada (H_2O_2) em H_2O mais O_2 . Para isso foram utilizados:

- micropipetas de volumes variáveis (10 a 1000 μ l);
- ponteiros para as respectivas micropipetas;
- microtubos *ependorfs*;
- tampão PBS pH=7,4;
- água ultra pura Milli-Q;
- vidrarias para laboratório;
- lavadora de microplacas;
- leitor de microplacas;
- vórtex.

Para a medida da creatinina, foi utilizada a metodologia baseada na reação de Jaffé, mais comumente usada, onde ocorre a formação de um complexo de cor vermelha quando a creatinina reage com picrato em meio alcalino.

4.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo amostral foi utilizado o software MedCalc, que se baseia na fórmula proposta por Hanley e McNeil. Foi considerado um alfa de 0,05 e poder de 90%. Para uma AUC ROC de 0,800 e uma incidência de LRA de 25%, seria necessário um número mínimo de 48 pacientes.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na Análise descritiva, os valores numéricos foram reportados conforme média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição da variável. Avaliação de normalidade foi feita através de análise gráfica, valores de Skewness e de Kurtosis, testes de Kolmogorov-Sminorv e Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância pelo teste de Levene. Para variáveis com distribuição normal foi utilizado o teste T student para amostras independentes. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os valores das variáveis não normais entre dois grupos independentes; para as diferenças entre três grupos independentes utilizou-se o teste Kruskal-Wallis. Variáveis categóricas foram dispostas como frequência total e relativa e comparadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher (no caso em que alguma frequência esperada foi menor que cinco). O nível de significância adotado foi de

5% ($\alpha = 0,05$). Os dados foram tabulados e analisados no IBM *SPPP Statistics* para *Windows* (IBM SPSS. 21.0, 2012, Armonk, NY: IBM corp.) e *MedCalc* (version 14.8.1, 2014).

Foram reportadas medidas de correlação para os valores de cistatina C e creatinina em evolução cronológica para todos os pontos mensurados.

O desempenho da cistatina C, em diferentes momentos de tempo, para prever presença de LRA (KDIGO ≥ 1) foi testada através de modelos de regressão logística. São reportadas estatísticas de adequação para cada modelo, assim como medidas de discriminação por meio da área sob a curva ROC e calibração (teste de Hosmer-Lemeshow). Para ser aceito e utilizado como biomarcador, uma área mínima de 0,70 é necessária⁽⁵⁶⁾. Também são reportadas medidas de desempenho para teste diagnóstico usando ponto de corte ótimo segundo critério de Youden (Especificidade + Sensibilidade – 1).

5 RESULTADOS

Dos 66 pacientes elegíveis para o estudo, a molécula de cistatina C plasmática foi analisada em 59 pacientes (Figura1). Sete pacientes foram excluídos: um paciente por apresentar quadro clínico sugestivo de sepse em sala operatória, quatro pacientes tiveram perda no seu seguimento após transferência para outro hospital e dois pacientes por perda na coleta de dados dos marcadores em estudo.

Os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes, assim como a incidência de LRA, estão listados na tabela 4. Utilizando as definições do KDIGO, 21 (35,5%) pacientes desenvolveram LRA no pós-operatório. Quatorze pacientes (23,7%) foram classificados no estágio KDIGO 1 e 7 pacientes (11,86%) no estágio KDIGO 2.



Figura 1 – Fluxograma

Tabela 4 - Características demográficas e clínicas da amostra (dados gerais e distribuição de acordo com a variável dicotômica LRA) e incidência de LRA

Variáveis	Geral n = 59	LRA (KDIGO ≥1)	
		Sim n = 21 (35,6%)	Não n = 38 (64,4%)
Idade em anos (media ± DP)	79,5 ± 9,9	80,5±9,6	78,7±10,0
60-69 anos	13 (22)	3 (14,2)	10 (26,3)
70-79 anos	17 (28,8)	10 (47,6)	7 (18,4)
80-89 anos	22 (37,2)	5 (23,8)	17 (44,7)
≥ 90 anos	7 (11,86)	4 (19,0)	3 (7,89)
Sexo feminino	37 (62,7)	15 (71,4)	22 (57,8)
Peso em kg ± DP	60,0 ± 12,7	63,3 ± 10,5	60,3 ± 14,2
ASA 1	8 (13,6)	1 (4,7)	7 (18,4)
ASA 2	51 (86,4)	20 (95,2)	31 (81,5)
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	32 (54,2)	16 (76,1)	16 (42,1)
Diabetes Mellitus II	7 (11,8)	2 (9,5)	5 (13,1)
Acidente Vascular Cerebral	4 (6,8)	3 (14,20)	1 (2,6)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	4 (6,8)	1 (4,7)	3 (7,89)
Insuficiência cardíaca congestiva	2 (3,4)	1 (4,7)	1 (2,6)
Demência	2 (3,4)	1 (4,7)	1(2,6)
Infarto agudo do miocárdio	1 (1,7)	1(4,7)	0 (0,0)
Epilepsia	1 (1,7)	1 (4,7)	0 (0,0)
Parkinson	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,6)
Alcoolismo	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,6)
Uso de AINES	7 (11,8)	2 (9,5)	5 (13,1)
Classificação do KDIGO			
KDIGO 1		14 (23,7)	
KDIGO 2		7 (11,9)	
KDIGO 3		0 (0,0)	

DP: desvio padrão; ASA: American Society of Anesthesiologists physical status classification system; AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Os dados são apresentados em frequência e porcentagem exceto quando especificado.

Os dados do intraoperatório de 56 pacientes foram analisados e comparados entre os dois grupos (com LRA versus sem LRA), apresentados na tabela 5. A variável hipotensão intraoperatória foi avaliada separadamente conforme figuras 3 e 4.

Tabela 5 - Variáveis do intraoperatório segundo a presença ou não de lesão renal aguda

Variável	Geral (56)	Sem lesão renal aguda (38)	Lesão renal aguda (18)	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	9,7 ± 1,7	9,6 ± 1,7	10,0 ± 1,8	0,462
Cristaloide (mL)	1669,6 ± 694,3	1612,5 ± 744,5	1812,5 ± 543,9	0,335
Tempo cirúrgico em minutos	101,1 ± 42,4	96,2 ± 42,9	112,8 ± 40,0	0,190
Volume infundido total (mL/kg/h)	17,4 ± 6,2	17,7 ± 6,1	16,6 ± 6,6	0,552

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão.

Apenas um paciente fez uso de coloide, em volume de 500 ml. Este não apresentou LRA.

Houve perda de informação no intraoperatório de quatro pacientes.

Os valores expressos em mediana da cistatina C plasmática e da creatinina plasmática nos diferentes momentos das coletas, também são comparados em análise bivariada para a presença de LRA e reportados às respectivas significâncias estatísticas (Tabela 6). A cistatina C se elevou mais precocemente (houve significância estatística com a cistatina C de 4 horas) nos pacientes que apresentaram LRA quando comparada à creatinina.

Tabela 6 - Análise bivariada das medianas das concentrações plasmáticas dos marcadores cistatina C e creatinina para presença de LRA

Variáveis	Total (n = 56)	Lesão renal aguda		Valor p
		Ausente (n = 38)	Presente (n = 21)	
Idade	79,50 (72,00-84,00)	80,00 (70,00-83,50)	78,00 (75,00-88,00)	0,519
Peso	60,00 (51,00-70,00)	57,50 (50,00-70,00)	63,00 (56,00-70,00)	0,445
Sexo feminino	37 (66,07)	16 (69,57)	21 (63,64)	0,862
Creatinina(mg/dL)				
Pré-Operatória	0,80(0,70-1,00)	0,80(0,70-1,00)	0,85(0,70-1,08)	0,691
0h	0,73(0,57-0,92)	0,67(0,54-0,83)	0,73(0,62-0,99)	0,139
4h	0,78(0,63-1,01)	0,75(0,57-0,96)	0,89(0,75-1,10)	0,051
24h	0,90(0,70-1,14)	0,79(0,65-0,97)	1,16(0,92-1,57)	<0,001
48h	0,90(0,70-1,20)	0,80(0,62-0,90)	1,35(1,08-1,50)	<0,001
Cistatina C (mg/L)				
0h	1,04(0,87-1,24)	1,02(0,83-1,16)	1,12(0,89-1,35)	0,106
4h	1,01(0,83-1,29)	0,90(0,78-1,15)	1,24(1,00-1,49)	0,003
24h	1,05(0,86-1,32)	0,92(0,83-1,16)	1,30(1,14-1,52)	0,001
Δ 0-4	-0,02(-0,12-0,19)	-0,05(-0,16-0,12)	0,18(-0,09-0,29)	0,032
Δ 0-24	0,07(-0,16-0,29)	0,03(-0,19-0,14)	0,26(-0,08-0,49)	0,015
Δ Creatinina				
0-4	0,03(-0,06-0,21)	0,03(-0,08-0,14)	0,05(-0,02-0,24)	0,308
0-24	0,14(0,06-0,31)	0,11(0,03-0,21)	0,31(0,17-0,71)	0,001
0-48	0,20(-0,01-0,38)	0,13(-0,05-0,20)	0,44(0,30-0,78)	<0,001
4-24	0,12(0,01-0,19)	0,09(0,01-0,15)	0,20(0,06-0,54)	0,019
4-48	0,08(-0,04-0,44)	0,01(-0,11-0,13)	0,44(0,18-0,51)	<0,001
KDIGO				
0	38 (64,41)	38(100,00)	0(0,00)	
1	14 (23,73)	0(0,00)	14(66,67)	
2	7 (11,86)	0(0,00)	7(33,33)	
3	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	

Todos os valores são reportados em Mediana (Percentil 25 – Percentil 75) ou N(%).

Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram concentrações progressivamente maiores de cistatina C (Figura 2). A não elevação ou a diminuição da concentração de cistatina C foram características dos pacientes que não desenvolveram LRA.

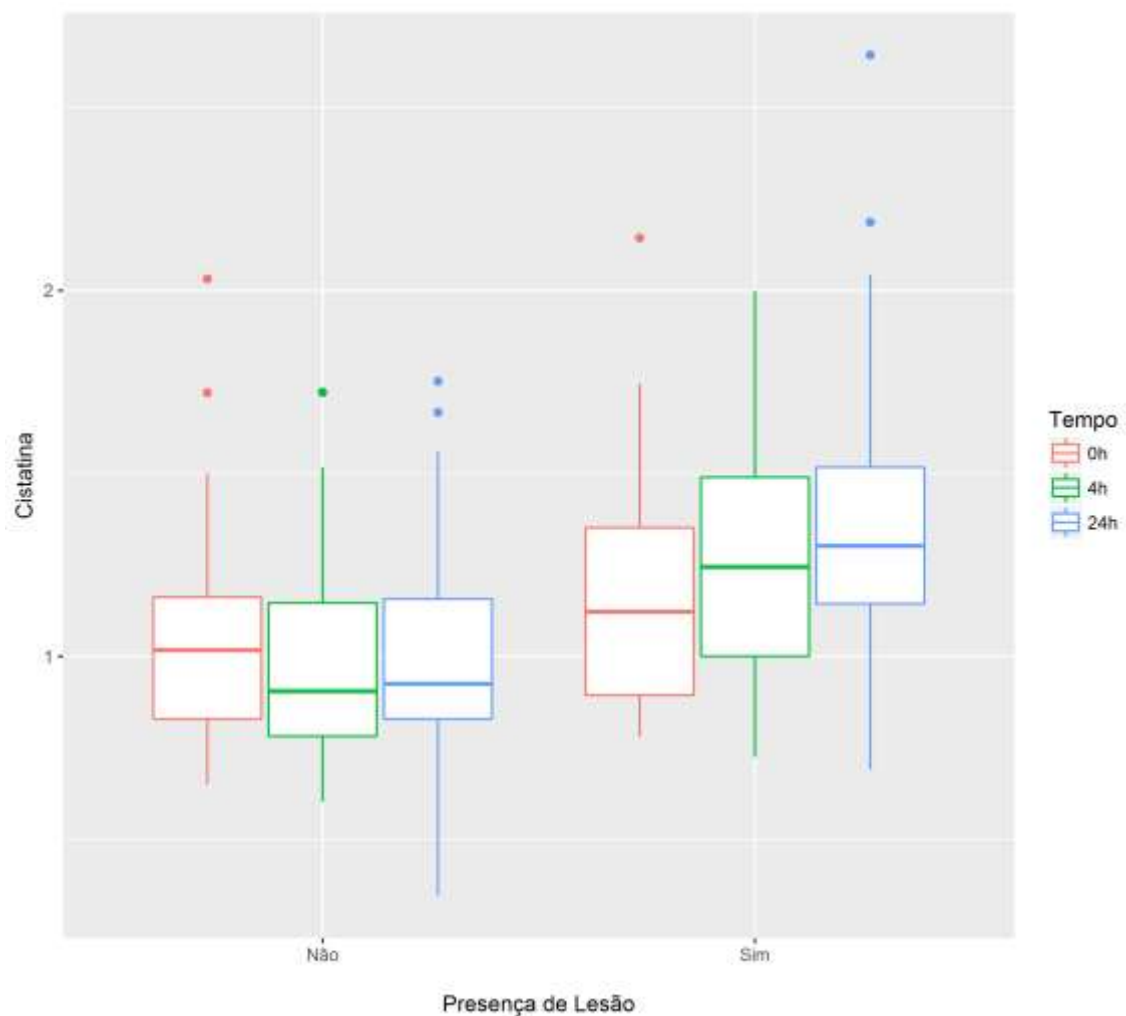


Figura 2 - Concentração de cistatina C conforme presença de LRA e tempo.

Sabendo da importância da hipotensão intraoperatória como mecanismo causador de LRA, foi avaliada a incidência de LRA conforme a ocorrência dessa variável (Figura 3). Destaca-se que pouco mais da metade dos pacientes (50,8%) apresentou hipotensão intraoperatória e pouco mais de um terço da amostra (35,5%) desenvolveu LRA no pós-operatório. Verificou-se que a incidência de LRA (Figura 3A), bem como a incidência de LRA estratificada por estágios (KDIGO 1 e KDIGO 2) (Figura 3B), não diferiu estatisticamente entre os indivíduos em que ocorreu ou não hipotensão durante o procedimento cirúrgico.

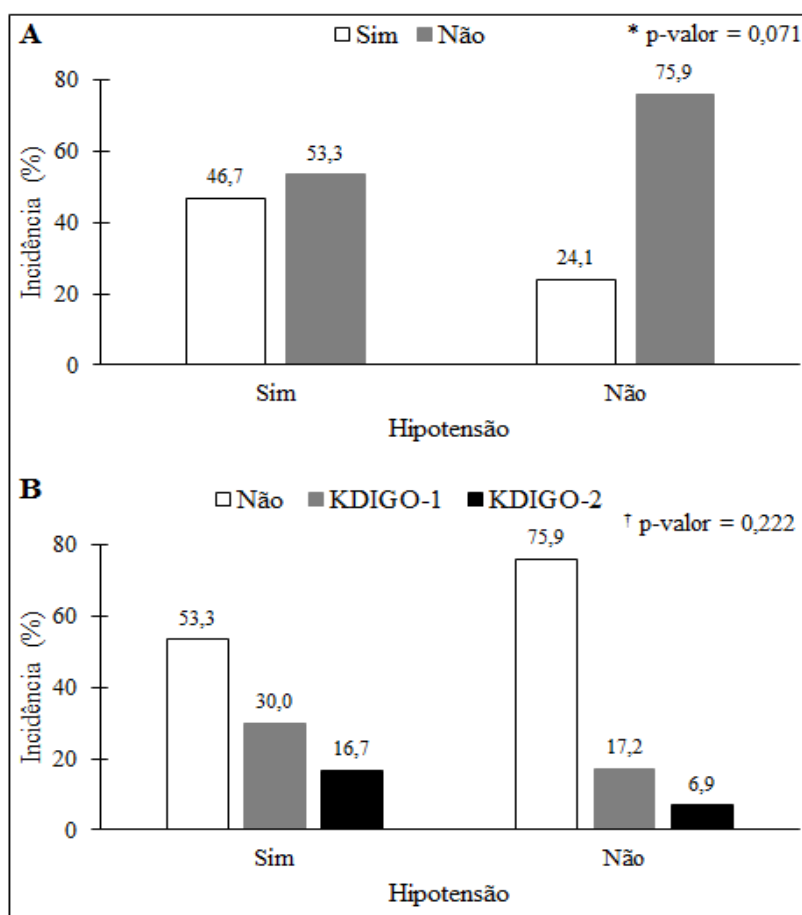


Figura 3 -
de lesão

renal aguda avaliada em 59 pacientes segundo ocorrência de hipotensão intraoperatória. A, lesão renal aguda categorizada de forma dicotômica (sim ou não); B, lesão renal aguda categorizada de acordo com a classificação KDIGO; * teste qui-quadrado; † teste exato de Fisher.

Incidência renal

Ao analisar o comportamento da cistatina C plasmática com a variável hipotensão intraoperatória observa-se que a concentração sérica deste marcador em 4h, após o procedimento cirúrgico, não diferiu estatisticamente entre os indivíduos. No entanto, para a dosagem de 24h, foram observadas concentrações mais elevadas deste marcador nos indivíduos que apresentaram hipotensão intraoperatória (Figura 4).

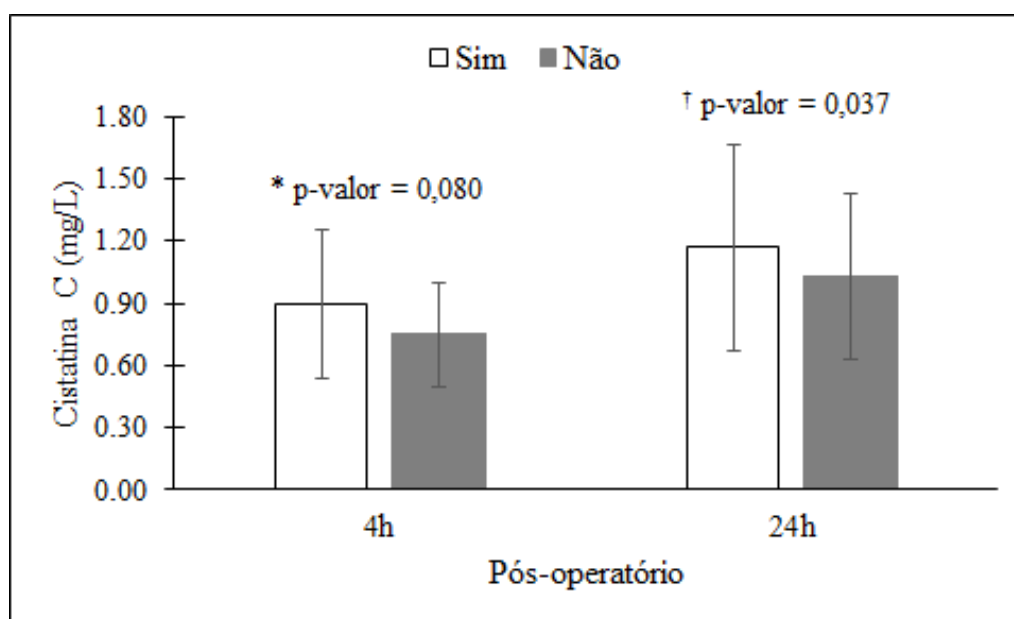


Figura 4 - Concentração plasmática de cistatina C 4h e 24h após a cirurgia, segundo ocorrência de hipotensão intraoperatória (Sim versus Não). * Teste *t* de Student; † teste Mann-Whitney. As colunas representam as médias (4h) ou medianas (24h) e as barras de erros os desvios padrão (4h) ou amplitudes interquartis (24h).

A concentração plasmática basal da cistatina C (mensurada no final da cirurgia) foi analisada em três diferentes grupos divididos por faixas etárias (Figura 5). Não houve diferença significativa nas concentrações de cistatina C entre os grupos.

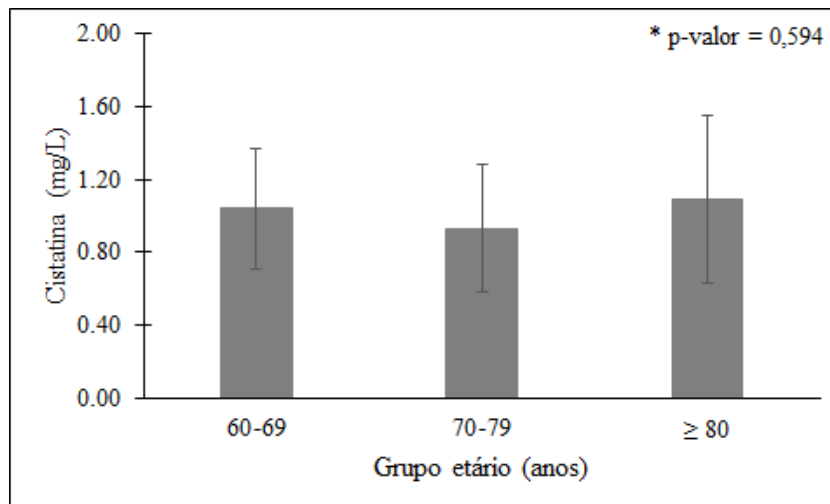


Figura 5 - Concentração plasmática basal (primeira mensuração ao fim da cirurgia) de cistatina C, segundo grupo etário. * Teste Kruskal-Wallis. As colunas representam as medianas e as barras de erros as amplitudes interquartis.

A concentração da cistatina C, 4 e 24 horas após o procedimento cirúrgico foi significativamente maior nos indivíduos que evoluíram para lesão renal aguda (Figura 6A). Quando a LRA foi avaliada de acordo com a classificação KDIGO (Figura 6B), verificou-se que a cistatina C plasmática de 4 e 24 horas após o procedimento cirúrgico foi significativamente maior nos indivíduos que evoluíram para LRA de estágio 1, quando comparados aos pacientes que não apresentaram LRA; não se observou diferença estatística entre os indivíduos que evoluíram para LRA de estágio 2 e aqueles que apresentaram lesão de estágio 1.

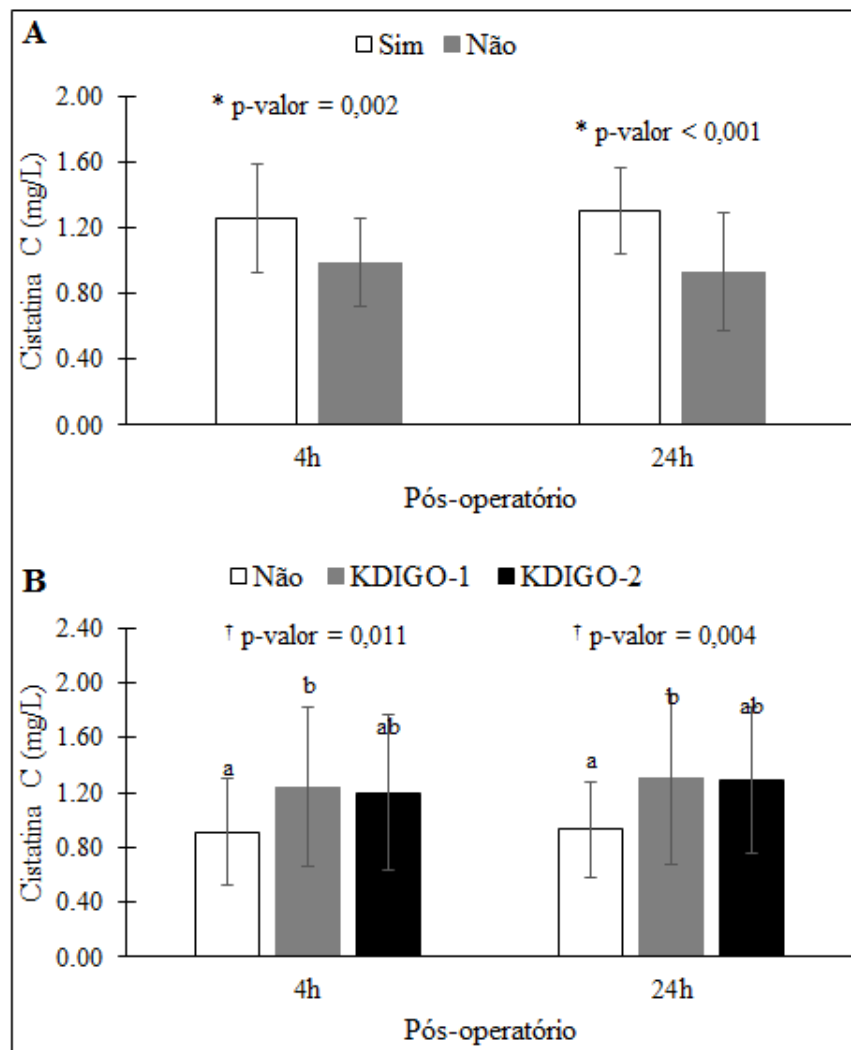


Figura 6 - Concentração plasmática de cistatina C 4h e 24h após a cirurgia, segundo ocorrência de lesão renal aguda. A, lesão renal aguda categorizada de forma dicotômica (sim ou não); B, lesão renal aguda categorizada, de acordo com a classificação KDIGO. * teste *t* de Student; † teste Kruskal-Wallis (^{a,b} letras distintas indicam diferença estatística pelo teste Mann-Whitney). As colunas representam as médias (A) ou medianas (B) e as barras de erros os desvios padrão (A) ou amplitudes interquartis (B).

Realizou-se análise de associação dos marcadores cistatina C e creatinina. A cistatina C teve correlação positiva com a creatinina (Figura 7), principalmente a cistatina C de 4 horas (positivamente correlacionada com todas as mensurações de creatinina) que foi capaz de prever antecipadamente a LRA com uma diferença de 20 horas em relação à creatinina de 24 horas (Tabela 7). A cistatina C de 24 horas apresentou melhor correlação positiva com a creatinina de 24 horas.

Tabela 7 – Coeficiente de correlação ρ de Spearman para Creatinina e Cistatina C

Cr	Cistatina		
	0h	4h	24h
Pré Operatório	0,305†	0,453‡	0,443‡
0h	0,186	0,359‡	0,169
4h	0,427‡	0,573*	0,455‡
24h	0,355‡	0,613*	0,625*
48h	0,387‡	0,481‡	0,541*

†: $p < 0,05$; ‡: $p < 0,01$; *: $p < 0,001$

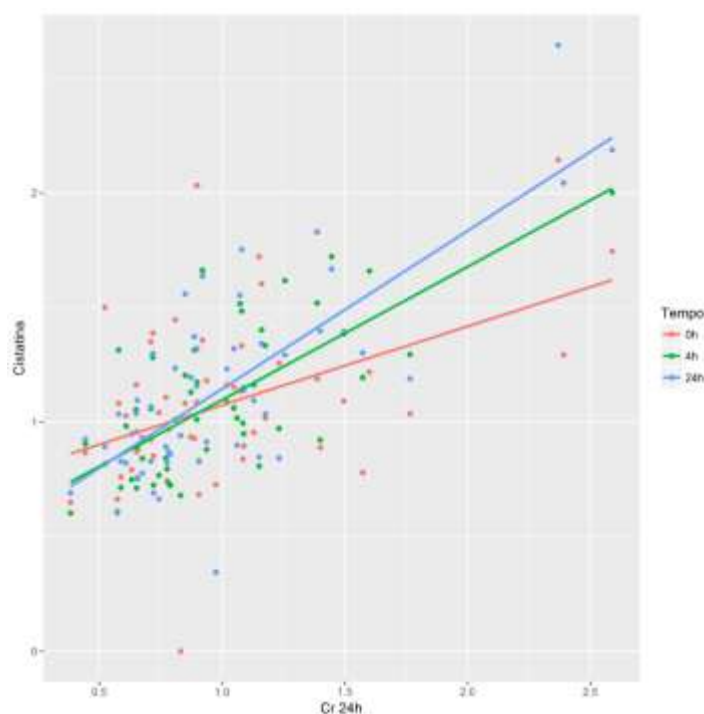


Figura 7 - Correlação entre as concentrações de Cistatina C e Creatinina estratificadas por tempo.

Testes que avaliam a magnitude da relação entre a cistatina C, assim como sua variação no tempo (Δ cistatina C = Δ Cis C), com a ocorrência de LRA, mostram que esta molécula tem uma importante associação com o desfecho LRA (Tabela 8).

Tabela 8 - Modelos de regressão logística da cistatina C plasmática e suas variações. LRA (KDIGO \geq 1) como variável dependente

Item	Cis C 0h	Cis C 4h	Cis C 24h	Δ Cis C 0-4h	Δ Cis C 0-24h
N	55	53	56	50	52
Nagelkerke R ²	0,063	0,226	0,282	0,137	0,178
Likelihood-ratio	2,595	9,444	12,766	5,192	7,176
Valor p	0,107	0,002	0,000	0,023	0,007
Log-likelihood	-34,754	-29,240	-29,488	-29,456	-29,954
Hosmer Lemeshow					
(X ² ; df)	(6,21;8)	(6,492;8)	(6,174;8)	(7,038;8)	(15,323)
Valor p	0,624	0,592	0,628	0,533	0,053

Cis C: cistatina C; Δ Cis C: variação da cistatina C

A análise de regressão de Poisson indicou que a cistatina C de 0h, 4h, 24h e a variação de zero a 24h (Δ Cis C 0 - 24h) foram positivamente associadas à LRA, sendo que a cistatina C de 4h e 24h se mostraram mais significativas ($p < 0,001$). A título de exemplificação, o resultado da regressão estima que cada incremento de uma unidade (1 mg/L) na cistatina C de 4h, aumenta cerca de cinco vezes (RR = 4,80) o risco de evolução pra LRA (Tabela 9).

Tabela 9 - Risco relativo para LRA (para cada incremento de 1mg/L na concentração de cistatina C) de acordo com a cistatina C pós-operatória

Variável	RR	IC95%	p-valor
Cistatina 0h	2,29	1,09 - 4,84	0,030
Cistatina 4h	4,80	2,17 - 10,62	< 0,001
Cistatina 24h	3,12	1,95 - 4,99	< 0,001
Δ Cis C 0-4h	3,76	0,88 - 16,03	0,073
Δ Cis C 0-24h	3,29	1,17 - 9,28	0,024

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Após a análise de regressão indicar que a cistatina C de 0h, 4h, 24h e a variação de zero a 24h (Δ Cis 0-24h) foram os preditores de LRA, procedeu-se

com a análise da curva ROC para avaliar o desempenho dessas variáveis como testes diagnósticos. Os resultados indicaram que apenas as concentrações plasmáticas de cistatina C de 4h e 24h apresentaram acurácia significativa. Os melhores pontos de corte para cistatina C de 4h e 24h e os seus respectivos critérios de *performance* são mostrados na tabela 10. A cistatina C obteve excelente valor preditivo negativo.

Tabela 10 - Indicadores diagnósticos para modelos logísticos considerando ponto de corte maximizando critério de Youden*

Parâmetro	Cistatina C			
	0h	4h	24h	Δ Cis C 0-24h
N	56	53	56	56
AUROC	0,64 (0,50-0,77)	0,75 (0,61-0,86)	0,77 (0,64-0,87)	0,61 (0,48-0,74)
Ponto de Corte*	-	0,92 mg/L	1,14 mg/L	-
Sensibilidade	-	0,94	0,79	-
Especificidade	-	0,51	0,73	-
VPP	-	0,50	0,60	-
VPN	-	0,95	0,87	-

AUROC: área sob curva ROC; Cis C: cistatina C; Δ Cis C: variação da cistatina C; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; LR: Likelihood Ratio

* J = (Sensibilidade + Especificidade – 1)

O poder de discriminar LRA como teste diagnóstico pela creatinina também foi calculado nos diferentes intervalos de tempos (Tabela 11), assim como sua estatística de adequação (Tabela 12). Observa-se que a creatinina

tem sua acurácia melhorada quanto maior for o intervalo de tempo entre as mensurações.

Tabela 11 - Indicadores diagnósticos para modelos logísticos considerando ponto de corte maximizando critério de Youden*

Item	Δ Creatinina			
	0-4h	0-24h	4-24h	4-48h
N	52	56	52	47
Acurácia	0,615	0,750	0,615	0,808
Ponto de Corte (mg/dL)	0,677	0,587	0,644	0,514
Sensibilidade	0,516	0,758	0,581	0,821
Especificidade	0,952	0,957	0,952	0,842
VPP	0,941	0,962	0,947	0,885
VPN	0,571	0,733	0,606	0,762
LR+	10,839	17,424	12,194	5,202
LR-	0,508	0,253	0,440	0,212

VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; LR: Likelihood Ratio

* J = (Sensibilidade + Especificidade – 1)

Tabela 12 - Modelos de regressão logística para as variações da creatinina. Lesão Renal (KDIGO ≥ 1) como variável dependente

Item	Δ Creatinina			
	0-4h	0-24h	4-24h	4-48h
N	52	56	52	47
Nagelkerke R ²	0,133	0,524	0,208	0,352
Likelihood-ratio	5,382	27,588	8,716	14,188
Valor p	0,020	<0,001	0,003	<0,001
Log-likelihood	-32,385	-24,125	-30,718	-24,617
Hosmer Lemeshow (X ² ; df)	12,688; 8	4,761; 8	11,267; 8	19,341; 8
Valor p	0,123	0,783	0,187	0,013

A Figura 8 representa a curva ROC da cistatina C nos três momentos das coletas (0, 4 e 24 horas). As concentrações plasmáticas da cistatina C de 4

e 24 horas apresentaram acurácia significativa e não foi detectada diferença entre elas por meio da análise das AUC ROC ($p= 0,565$).

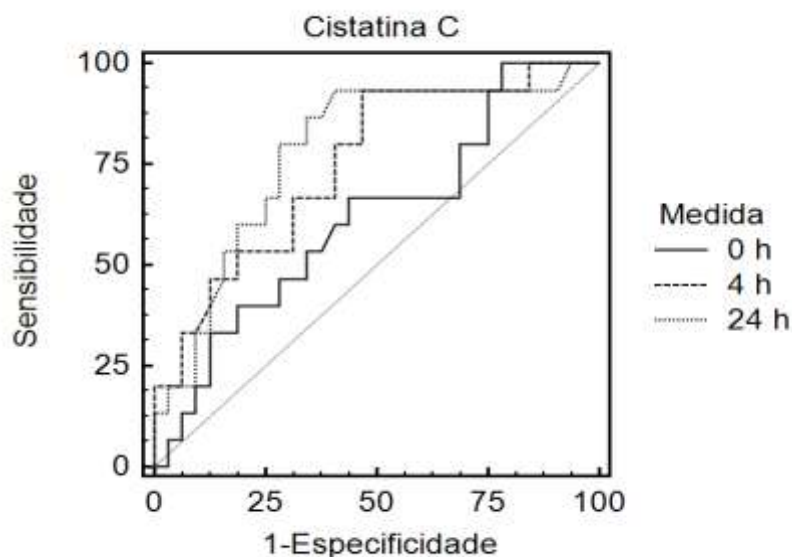


Figura 8 - Curva ROC dos valores absolutos da cistatina C de 0, 4 e 24 horas.

A Figura 9 apresenta a AUC ROC da Δ Cis C de 0 – 4 horas e 0 – 24 horas. Ambas as áreas apresentaram fraca acurácia.

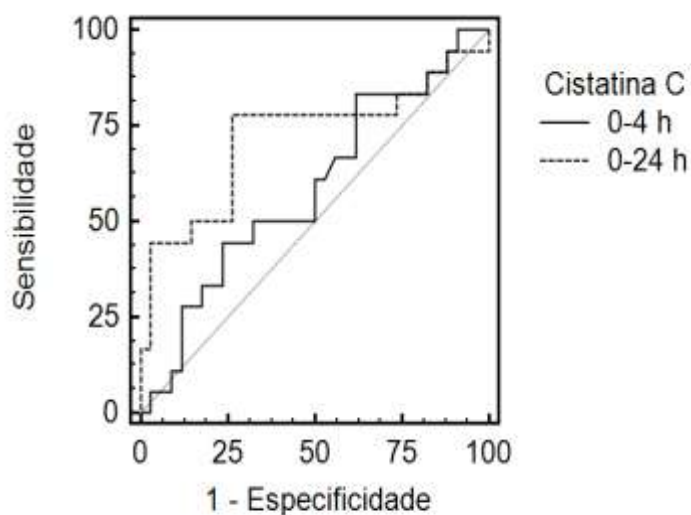


Figura 9 – Curva ROC das variações da cistatina C plasmática nos intervalos 0-4 horas e 0-24 horas

6 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou incidência elevada de LRA. Dos 59 pacientes avaliados, 21 (35,59%) desenvolveram LRA. Azevedo et al., utilizando a classificação de RIFLE em uma população semelhante (idosos acima de 65 anos após correção cirúrgica de fratura de fêmur), encontraram uma incidência de 21% de LRA⁽⁵⁴⁾. Sabe-se que quando se utiliza a definição da AKIN e KDIGO (que ambos já consideram estágio 1 de LRA elevações na creatinina da ordem de 0,3 mg/dL) há um aumento na sensibilidade para detectar LRA⁽⁵⁷⁾. Este presente trabalho utilizou a classificação do KDIGO e alerta para a elevada incidência de LRA nesta população de pacientes.

Embora já constatado incidência elevada de LRA aguda em idosos submetidos à cirurgia ortopédica como artroplastia parcial de quadril, o desempenho da cistatina C como biomarcador de LRA nesta população não tem sido avaliado. Portanto, estudar o comportamento dessa molécula numa amostra que seja representativa desse universo de pacientes é muito importante para o diagnóstico de LRA e, possivelmente, implicando em oportunidade de intervenções preventivas ou terapêuticas.

A cistatina C devido à sua curta meia vida tem sido alçada como um biomarcador precoce de diminuição da TFG na LRA⁽⁵⁸⁾. Porém, o quão precoce ele é ainda não está bem esclarecido pelos trabalhos já realizados onde os resultados persistem conflitantes.

Quando avaliada 2 horas após o fim da circulação extracorpórea, a cistatina C plasmática teve apenas uma modesta capacidade discriminatória

para LRA (AUC ROC 0,68 para IC 95% de 0,58 a 0,78)⁽⁵⁹⁾. Ao ser avaliada sua capacidade de discriminar precocemente pacientes que evoluíram com LRA após 12 horas do uso de contrastes venosos, a cistatina C foi um marcador com um desempenho inferior ao da creatinina apresentando uma AUC ROC de 0,48⁽⁶⁰⁾.

O diagnóstico precoce da LRA poderia prevenir a progressão da doença assim como sua gravidade e, conseqüentemente, causar impacto na redução da morbimortalidade. A cistatina C plasmática foi mensurada logo ao término da cirurgia, 4 horas e 24 horas após, a fim de avaliar sua precocidade como biomarcador. Este trabalho corrobora para a afirmação que a cistatina C plasmática é um marcador precoce de LRA, na medida em que suas concentrações em 4 horas já se elevaram significativamente nos pacientes que desenvolveram LRA e sua não elevação ou, principalmente, sua diminuição nesse período, foi determinante para excluir essa doença.

Indivíduos que evoluíram com LRA apresentaram concentrações plasmáticas de cistatina C mais elevadas em 4 e 24 horas após a cirurgia. Todavia, quando foram avaliados os valores de cistatina C nesses momentos, considerando os estágios da classificação do KDIGO, não houve diferença nas concentrações dessa molécula entre os pacientes nos estágios KDIGO 1 versus KDIGO 2, ou seja, a cistatina C plasmática não apresentou valores mais elevados de acordo com a gravidade da LRA. Este fato pode ser explicado estatisticamente devido à baixa incidência de pacientes com LRA no estágio KDIGO 2, onde a cistatina C plasmática só pode ser avaliada em apenas 6 pacientes, dos 7 que apresentaram lesão neste estágio.

Assim como a creatinina, estudar a variação da cistatina C em um intervalo de tempo pode ser importante para diagnosticar LRA. Briguori et al. demonstraram que em pacientes portadores de LRC quando submetidos a contrastes radiológicos para angiografia coronariana, um aumento de 10% nos valores da cistatina C, mensurada 24 horas após uso do contraste, foi capaz de identificar precocemente, isto é, com antecedência de 24 horas em relação à creatinina, os pacientes que evoluíram com LRA⁽⁶¹⁾. Neste estudo, os pacientes que desenvolveram LRA variaram em 0,18 mg/L as concentrações da cistatina C no intervalo entre 0 e 4 horas ($p < 0,03$), diferente dos pacientes que não apresentaram LRA. Nestes últimos, não houve aumento e, até mesmo, houve diminuição na concentração dessa molécula. De forma semelhante, no intervalo entre 0 e 24 horas houve uma elevação da ordem de 0,260 mg/L da cistatina C plasmática nos pacientes que desenvolveram LRA, enquanto, praticamente, sua concentração não se elevou nos pacientes que não apresentaram LRA.

Na tentativa de estabelecer variações da cistatina C (Δ Cis C) para o diagnóstico de LRA, não se encontrou bom desempenho quando essas variáveis foram avaliadas. Dessa forma, não houve vantagem na mensuração da Δ Cis C em relação aos valores absolutos. A variação da creatinina de 0 a 4 horas também foi estudada e não se observou diferença entre os pacientes segundo a variável LRA, ratificando a cinética tardia da creatinina quando utilizada como marcador de LRA.

Sabe-se que hipotensão intraoperatória é fator de risco para o desenvolvimento de LRA^(51, 62) e para mortalidade⁽⁶³⁾. Neste estudo, não foi possível afirmar que a incidência de LRA foi determinada pela ocorrência de

hipotensão durante o procedimento cirúrgico, embora se observe uma incidência consideravelmente maior de LRA nos pacientes que apresentaram hipotensão intraoperatória (46,7%) quando comparados àqueles que não apresentaram LRA (24,1%). Embora essa diferença não seja estatisticamente significativa, pode ser clinicamente relevante. Estes valores representam uma razão de incidência de 1,94, ou seja, a incidência de LRA foi 94% maior nos pacientes que tiveram hipotensão comparados aos seus pares. Diante da elevada incidência de hipotensão arterial intraoperatória e de LRA no pós-operatório, este estudo sinaliza para um planejamento anestésico que priorize um controle mais rigoroso da pressão arterial e tratamento mais agressivo dos episódios de hipotensão com expansão volêmica seguido de uso precoce de vasopressores.

A cistatina C plasmática de 4 horas não teve diferença na sua concentração quando avaliada segundo a presença de hipotensão intraoperatória. Porém, a Cistatina C de 24 horas apresentou concentrações mais elevadas nos pacientes que apresentaram hipotensão intraoperatória. Talvez essa diferença se deva ao fato de a cistatina C estar mais elevada durante episódios de LRA renal, o que pode ter ocorrido em sua mensuração de 24 horas, do que quando há somente a presença de hipofluxo como mecanismo de lesão, semelhante à LRA pré-renal, esta transitória e reversível com hidratação venosa, o que pode ter ocorrido com a cistatina C de 4 horas. Quando avaliada em pronto socorro, as concentrações de cistatina C foram notadamente mais elevadas nos pacientes que desenvolveram LRA intrarrenal (mediana da concentração plasmática de 1,4 mg/L) e esses valores foram significativamente

menores nos pacientes diagnosticados com LRA pré-renal (mediana de 0,90 mg/L)⁽⁶⁴⁾.

Para expansão volêmica, foram usados principalmente as soluções cristaloides aquecidas de Ringer com lactato ou a solução salina a 0,9%. Os pacientes receberam em média 17 mL/kg/h de hidratação venosa com cristalóide (maior que o valor pré-estabelecido de 10 mL/kg/h) e não houve diferença na hidratação entre os grupos de pacientes quanto à presença ou ausência de LRA. A utilização de coloides tem diminuído porque estudos recentes têm demonstrado maior incidência de LRA em pacientes graves com sepse que recebem tais soluções⁽⁶³⁾. No entanto, apenas um paciente recebeu solução de colóide tipo amido e não desenvolveu LRA.

A cistatina C, nos diferentes momentos, e a creatinina tiveram uma forte associação positiva em relação aos seus valores plasmáticos, ou seja, um aumento na concentração da cistatina C também correspondeu a um aumento mais tardio na concentração da creatinina. A cistatina C elevada em 4 horas (positivamente correlacionada com todos os valores de creatinina) refletiu em um aumento na creatinina de 24 e 48 horas. Dessa forma, a mensuração da cistatina C plasmática de 4 horas tem uma expressiva concordância com o que ocorrerá com a creatinina com uma antecedência de no mínimo 20 horas, ratificando seu uso como um marcador para diagnóstico mais precoce. Melhor correlação foi encontrada entre a cistatina de 24 horas com a creatinina de também 24 horas.

A acurácia de um marcador, por vezes, é avaliada em ciências biológicas por meio da análise da AUC ROC. A AUC ROC pode assumir valores entre 0,50 e 1,0⁽⁵⁶⁾. Quando a área engloba o valor de 0,5, o marcador não é capaz de

diferenciar entre pacientes doentes e pessoas sem a doença⁽⁵⁶⁾. Não há nenhum valor que defina um marcador como bom ou ruim porém um mínimo de AUC ROC de 0,70 é necessário⁽⁵⁶⁾. Este estudo encontrou uma AUC ROC da cistatina C plasmática, tanto de 4 como de 24 horas do pós-operatório, maior que 0,70, portanto, validando o uso dessa molécula como biomarcador de LRA.

Em metanálise recente de 30 estudos de coorte prospectivo, após a compilação dos dados de sensibilidade e especificidade, a cistatina C apresentou uma excelente acurácia ao obter uma AUC ROC de 0,89 para o diagnóstico de LRA⁽⁶⁶⁾. No presente estudo, a cistatina C plasmática tanto de 4 horas (AUC ROC 0,750) quanto a de 24 horas (AUC ROC 0,778) apresentou uma acurácia significativa e não houve diferença entre elas. Em 4 horas mostrou alta sensibilidade (0,944) para o ponto de corte no valor de 0,922 mg/L, porém, baixa especificidade. Em 24 horas apresentou a melhor relação sensibilidade (0,789) e especificidade (0,730) para o ponto de corte de 1,139 mg/L, e uma acurácia 0,77. Assim, a cistatina C de 4 horas obteve excelente sensibilidade e VPN. Sabe-se que para testes de triagem o melhor parâmetro a ser utilizado é o valor preditivo negativo pois este tem a capacidade de excluir a doença. Para este fim, a cistatina C, quando mensurada após 4 horas de pós-operatório, tem a capacidade de, precocemente, discriminar quais os pacientes que não apresentarão LRA. Diante de tal informação, nos pacientes de risco para LRA e cistatina C plasmática acima do valor de 0,92 mg/L, medidas de prevenção já poderiam ser implementadas.

Essa atual pesquisa mostrou inferioridade do Δ cistatina C de 0 - 24 horas (AUC ROC de 0,61) quando comparado a Δ creatinina também de 0 - 24

horas (AUC ROC 0,750). Trabalhos que demonstram inferioridade da cistatina C em relação a creatinina não tem comparado as variações desses marcadores, mas sim, seus valores absolutos. RistiKankare et al. não encontraram superioridade da cistatina C em relação à creatinina quando coletada 24 horas (AUC ROC para Cr de 0,66 com IC 95% de 0,55 a 0,66; e AUC ROC de 0,71 com IC 95% de 0,61 a 0,71 para a Cis C) e 48 horas (AUC ROC para Cr de 0,74 com IC 95% de 0,64 a 0,83; e AUC ROC de 0,77 com IC 95% de 0,68 a 0,86 para a Cis C) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes idosos⁽⁶⁷⁾. A cistatina C também não apresentou melhor desempenho em estimar a TFG através de equações semelhantes a MDRD (do inglês *modification of diet in renal disease*) em 1632 indivíduos da população geral quando comparada à creatinina⁽⁶⁸⁾. Essa atual pesquisa não corrobora para o uso de variações da cistatina C para o diagnóstico de LRA.

Neste trabalho, a amostra estudada foi de idosos com idade média de 79,5 anos, onde a cistatina C deveria apresentar melhor desempenho em demonstrar o declínio da TFG que acompanha o envelhecimento. Quando comparada entre pacientes agrupados de acordo com faixas etárias, a concentração plasmática da cistatina C obtida ao final da cirurgia não aumentou, considerando os mais idosos. Finney et al. encontraram resultados diferentes quando estudaram a cistatina C plasmática em um grupo de 401 idosos saudáveis (população diferente da amostra deste estudo). Estes autores encontraram valores mais elevados desse marcador nos indivíduos mais idosos ⁽⁴³⁾.

Este trabalho também ratifica a característica de marcador tardio da creatinina. Esta tem sua acurácia mais eficaz quanto maior for o intervalo de tempo entre as mensurações. Sua variação no intervalo 0 - 24 horas tem uma AUC ROC de 0,75 que é superior a sua AUC ROC de 0,615 no intervalo de 0 - 4 horas e 4 - 24 horas. Apresentou melhor AUC ROC com a variação de 4 - 48 horas (AUC ROC 0,80). Dessa forma, não há benefício quando a creatinina é solicitada no intervalo de tempo menor do que 24 horas.

Entre o início de ação de um agente agressor ao rim até o momento onde começa a ocorrer perda da função, há um intervalo de tempo onde oportunidades terapêuticas podem ser perdidas quando se utiliza marcadores que avaliam apenas a TFG. Sabendo-se que a creatinina e a cistatina C são biomarcadores que avaliam a função renal, o uso destes deveria ser combinado a biomarcadores que representem dano ao tecido epitelial renal como a molécula de NGAL ou outros biomarcadores ainda em estudo (KIM1, IL18...) na tentativa de reconhecer precocemente o início da lesão antes que ocorra perda de função do órgão^(69,70)

Ainda não está definido o melhor ponto de corte ou variações nos valores de cistatina C que faça o diagnóstico de LRA. Também não se têm definido em que momento de tempo após o início da agressão ao rim a cistatina C estará elevada. Para haver vantagens em relação à creatinina, esse intervalo de tempo deve ser menor que 24 horas. Este estudo encontrou precocidade da cistatina C com seu valor já elevado 4 horas após o início da cirurgia. Essa cinética da cistatina C ainda deve ser estudada e validada em trabalhos futuros.

Ao analisar somente pacientes para procedimentos cirúrgicos programados, foram excluídos pacientes sépticos. A sepse é a principal causa de LRA no ambiente hospitalar⁽⁷¹⁾. Ela é caracterizada por um estado pró-inflamatório e pró-coagulante. Alguns estudos alertam para a associação entre cistatina C e marcadores inflamatórios⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ e sua avaliação poderia estar prejudicada nos pacientes sépticos. Johan Martensson et al. não encontraram interferência da resposta inflamatória desencadeada pela sepse nos níveis de cistatina C plasmática em 327 pacientes críticos de unidade de terapia intensiva⁽⁷⁵⁾.

Pacientes portadores de LRC apresentam níveis séricos de cistatina C elevado e esta tem uma forte correlação inversa com a TFG⁽⁷⁶⁾. Diante disso e considerando que a intenção do estudo era avaliar a cistatina C no contexto de LRA, optou-se por excluir pacientes idosos que sabidamente apresentavam LRC caracterizados por um valor de creatinina maior que 2,0 mg/dL. Porém, LRC é um grande fator de risco para LRA e o comportamento da cistatina C nos pacientes crônicos que agudizam sua função renal deve ser estudado e compreendido.

A população em estudo não apresentava, em sua maioria, conhecimento quanto à sua função renal prévia ao internamento hospitalar. No desconhecimento da creatinina basal, foi adotada como referência o valor da admissão no hospital. Para a cistatina C foi adotado seu valor mensurado ao fim da cirurgia pois assim evitou-se que medidas realizadas durante o intraoperatório (como por exemplo, o uso de medicamentos e hidratação excessiva) pudesse interferir em seus valores plasmáticos e causasse viés em suas variações

quando comparadas com os demais momentos de mensurações no pós-operatório (4 e 24 horas depois). Sabe-se, no entanto, que os valores desses dois marcadores nesses momentos podem não corresponder aos verdadeiros valores basais dos pacientes. Porém, independente do desconhecimento da função renal basal dos pacientes, o diagnóstico de LRA pela classificação do KDIGO se baseia nas alterações da creatinina intra-hospitalar e, diante da elevada prevalência de LRA encontrada, dificilmente algum paciente que desenvolveu LRA não foi diagnosticado.

O envelhecimento populacional e o desenvolvimento constante de novas tecnologias menos invasivas fazem com que, cada vez mais, um número maior de pacientes idosos sejam submetidos a procedimentos cirúrgicos. Cabe ao anestesiológista buscar compreender as alterações anatômicas e funcionais dos sistemas orgânicos, assim como a predisposição destes pacientes a desenvolver disfunções orgânicas. Utilizar criteriosamente as ferramentas de monitorização a fim de manter os pacientes euvolêmicos é essencial para a prevenção de LRA e redução de complicações no período perioperatório.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo pode ter limitada validação externa na medida em que avalia uma amostra específica de pacientes (idosos submetidos a cirurgia ortopédica para correção de fratura de fêmur). Além disso, a não avaliação de pacientes com sepse exclui o principal fator de risco responsável pelos casos de LRA intra hospitalar.

6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de fundamental importância o diagnóstico precoce de LRA. Neste contexto, esse estudo contribuiu para que a cistatina C plasmática seja utilizada, visto que sua concentração plasmática se elevou precocemente nos pacientes que desenvolveram LRA.

7 CONCLUSÃO

A molécula de cistatina C plasmática é um marcador precoce e com boa acurácia para discriminar LRA (AUC ROC > 0,70) quando mensurada 4 horas após correção de fratura de fêmur. A cistatina C plasmática possui elevado valor preditivo negativo para o ponto de corte de 0,92 mg/L sendo, dessa forma, exame útil para exclusão de LRA.

REFERÊNCIAS

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365(9457):417-30.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(5):930-936.
3. Carmichael P, Carmichael, A. R. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg*. 2003; 73(3):144-153.
4. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med*. 2012; 1(1):6
5. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(1):67-75.
6. Jones DR, Lee HT. Perioperative renal protection. *Best Practice & Research. Clinical anaesthesiology* 2008; 22(1):193-208
7. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *CJASN*. 2013; 8(9):1482-1493.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; (8):R204-212
9. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008; 73(5):538-546.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2):31.
11. Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 7(5):17917.
12. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009; 13(3):211.
13. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4),179-184
14. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:32-38.

15. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005; 118(8):827-832.
16. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, et al. 2005. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294(7):813-818
17. Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76(4):504-515.
18. Devarajan P, Murray P. Biomarkers in acute kidney injury: are we ready for prime time? *Nephron Clin Practic.* 2014; 127(1-4):176-179.
19. Fuhrman DY, Kellum JA. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Intervention in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016;187:47-54.
20. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K. U., Kasiske, B. L., Abboud, O. I., Adler, S. KDIGO Board Members. *Kidney Int.* 2012;2:3.
21. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80(1):17-28.
22. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med.* 2008; 36(4):152-158.
23. Okusa MD, Jaber BL, Doran P, Duranteau J, Yang L, et al. Physiological biomarkers of acute kidney injury: a conceptual approach to improving outcomes. *Contrib Nephrol.* 2013;182:65-81.
24. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016;20(1):299
25. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011; 15(4):172.
26. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A.. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
27. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, et al.. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(12):1664-1686.

28. Jiang R, Xu C, Zhou X, Wang T, Yao G. Detection of cystatin C biomarker for clinical measurement of renal disease by developed ELISA diagnostic kits. *J Transl Med.* 2014; 12(1):205.
29. Bardi E, Dobos E, Kappelmayer J, Kiss C. Differential effect of corticosteroids on serum cystatin C in thrombocytopenic purpura and leukemia. *POR.* 2010;16(3):453-456.
30. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta.* 2002; 320(1):133-134.
31. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C.. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003; 63(5):1944-1947.
32. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta.* 2003; 338(1):87-90.
33. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, et al.. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *NEJM.* 2013; 369(10):932-943.
34. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2004; 62(5):344-350.
35. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:139-43
36. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66(3): 1115-1122.
37. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3283-3289.
38. Sagheb MM, Namazi S, Geramizadeh B, Karimzadeh A, Oghazian MB, Karimzadeh I. Serum cystatin C as a marker of renal function in critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrourol Man.* 2014;6(2):15224.
39. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):212-217.
40. WHO (2002) Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging. Madrid, Spain, April, 2002

41. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*. 2003;334(1):25-40.
42. Short A, Cumming A. ABC of intensive care. *BMJ*.1999; 319(7201):414.
43. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1):79-83.
44. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharm Res*. 2004; 24(2-3):49-54.
45. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 1999;29(1):75-94.
46. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1278-1282.
47. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1364-1372.
48. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *JASN*. 2006;17(1):254-261.
49. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *NEJM*. 2005; 352(20):2049-2060.
50. Weldon BC, Monk TG. The patient at risk for acute renal failure. Recognition, prevention, and preoperative optimization. *Anesth Clin North Am*. 2000;18(4): 705-717.
51. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015;115:3-14.
52. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *JASN*. 2003;14(8):2199-2210.
53. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012; 380(9843): 756-766.
54. Azevedo VL, Silveira MA, Santos JN, Braz JR, Braz LG, Modolo NS.. Postoperative renal function evaluation, through RIFLE criteria, of elderly

- patients who underwent femur fracture surgery under spinal anesthesia. *Renal Fail.* 2008;30(5):485-490.
55. Leigh JM. The history of controlled hypotension. *Br J Anaesth.* 1975;47(7):745-749
 56. Gerlach H, Toussaint S. Sensitive, specific, predictive... statistical basics: how to use biomarkers. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):215-227.
 57. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87(1):62-73.
 58. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. The shorter T1/2 of cystatin C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine. *Clin Nephrol.* 2004;62(3):241-2.
 59. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *CJASN.* 2010;5(8):1373-1379.
 60. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, Pighi M, Pesarini G, et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem.* 2012; 58(2):458-464.
 61. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121(19):2117-2122.
 62. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artif Org.* 2003;27(9):772-780.
 63. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100(1):4-10.
 64. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *CJASN.* 2010;5(10):1745-1754.
 65. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1335-1342.
 66. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Scient Rep.* 2017;7:41012.

67. Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hammainen P, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3): 689-694.
68. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int.* 2010;78(12):1305-1311.
69. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13-29.
70. Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, Yeni S, Sari G, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis Markers.* 2013; 34(4):237-246.
71. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(1):64-73.
72. Okura T, Jotoku M, Irita J, Enomoto D, Nagao T, et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(6):584-588.
73. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med.* 2005; 118(12):1416-1425.
74. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, Raggi P, Oeser A, et al. Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21(3):279-287.
75. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(2):576-581.
76. Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Nephrol.* 2015;84(2):86-94.