



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**A Cistatina C como biomarcador
precoce e diagnóstico de lesão renal
aguda**

Ricardo Pires Alvim

Salvador (Bahia)

2013

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Alvim, Ricardo Pires

A475 A cistatina C como biomarcador precoce e diagnóstico de lesão renal aguda / Ricardo Pires

Alvim. Salvador: 2013.

47 p.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia,

Salvador, 2013.

1. Insuficiência renal aguda. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Cistatina C. I. Rocha, Paulo Novis. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.61-008.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



iii

Monografia

A Cistatina C como biomarcador precoce e diagnóstico de lesão renal aguda

Ricardo Pires Alvim

Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

2013

Monografia: *A Cistatina C como biomarcador precoce e diagnóstico de lesão renal aguda*, de **Ricardo Pires Alvim.**

Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

COMISSÃO REVISORA

- **Paulo Novis Rocha** (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____ 

- **Paula Matos Oliveira**, Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____ 

- **Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira**, Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____ 

Membro suplente

Lucas Teixeira e Aguiar Batista, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

"I read somewhere... how important it is in life not necessarily to be strong... but to fell strong." **Christopher McCandless** (do livro, **Into the Wild**)

Às mulheres da minha vida:
minha mãe, Gardenia; minha
irmã, Roberta; e minha
namorada, Maíra.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Paulo Rocha, pelo contínuo apoio e disponibilidade durante todo esse período. Fui capaz de conviver com um exemplo de profissional médico e de pessoa. Seus ensinamentos vão além das orientações técnicas e acadêmicas. É muito bom e motivador ter pessoas em quem se espelhar.

Agradeço ao meu amigo, Thiago Lima, por contribuir diretamente na organização desse trabalho.

Sumário

Índice de Figura e Tabelas.....	2
Índice de Siglas e Abreviaturas.....	3
I. Resumo.....	4
II. Objetivos.....	5
III. Fundamentação Teórica.....	6
IV. Metodologia.....	12
IV.1. O primeiro conceito.....	12
IV.2. O segundo conceito.....	13
IV.3. O conceito final.....	13
V. Resultados.....	15
V.1. Unidade de Terapia Intensiva.....	15
V.2. Unidade de Emergência.....	19
V.3. Após uso de contraste radiológico.....	22
V.4. Cirurgias Cardíacas com uso de Circulação Extracorpórea.....	25
VI. Discussão.....	31
VII. Conclusão.....	34
VIII. Summary.....	35
IX. Referências Bibliográficas.....	36

Índice de Figura e Tabelas

Figuras

Figura I. Os mecanismos de Lesão Renal Aguda.....	07
Figura II. Critérios RIFLE para classificação de Lesão Renal Aguda.....	08
Figura III. Critérios AKIN para classificação de Lesão Renal Aguda.....	09

Tabelas

Tabela 1. Características e resultados dos artigos realizados no cenário de Unidade de Terapia Intensiva.....	18
Tabela 2. Características e resultados dos artigos realizados no cenário de Unidade de Emergência.....	21
Tabela 3. Características e resultados dos artigos realizados em pacientes após uso de contraste radiológico.....	24
Tabela 4. Características e resultados dos artigos realizados em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea.....	30

Índice de Siglas e Abreviaturas

CysC – Cistatina C

sCysC – Cistatina C sérica

uCysC – Cistatina C urinária

Cr – Creatinina

sCr – Creatinina sérica

uCr – Creatinina urinária

LRA – Lesão Renal Aguda

TFG – Taxa de filtração glomerular

TSR – Terapia de substituição renal

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss and End stage (Escala de lesão renal aguda – 2004)

AKIN – Acute Kidney Injury Network (Escala de lesão renal aguda – 2007)

CEC – Circulação extra-corpórea

AUC – do inglês *Area Under the Roc Curve*

APACHE II – Escore de gravidade de pacientes admitidos na UTI

I. Resumo

A CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PRECOCE E DIAGNÓSTICO DE LESÃO RENAL AGUDA. Fundamentação Teórica:

A Lesão Renal Aguda (LRA) representa um problema comum e importante da prática médica. A LRA é caracterizada pela falência abrupta da função renal em um curto espaço de tempo, horas ou dias, onde a taxa de filtração glomerular cai rapidamente causando distúrbios sistêmicos, como acidose metabólica e hipercalemia. O diagnóstico da LRA é tardio e por isso o grande desafio está na detecção da lesão em tempo hábil para iniciar uma terapia intervencionista efetiva. Assim, os biomarcadores se tornam uma opção plausível para substituir os atuais marcadores de lesão renal. **Objetivo:** Avaliar a capacidade da Cistatina C (CysC) em diagnosticar precocemente a Lesão Renal Aguda. **Metodologia:** Revisão da literatura através do principal banco de dado mundial, o PubMed. Os dados para a confecção dessa revisão foram obtidos a partir de revisões sistemáticas, metanálises e estudos originais. **Resultado:** O total de trabalhos com foco na detecção precoce e diagnóstico de LRA pela CysC foram 14 artigos. Na análise desses artigos surgiram quatro diferentes cenários onde esse biomarcador foi testado: 1) unidade de terapia intensiva (UTI); 2) unidade de emergência (UE); 3) após uso de contraste radiológico; 4) cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea. Cada estudo é abordado individualmente destacando os aspectos mais importantes. **Discussão:** Na esfera dos cenários abordados nessa revisão, é possível perceber que há uma grande heterogeneidade entre as amostras de cada trabalho. Destacam-se diferença entre as idades, comorbidades, presença ou não de doença renal prévia, tipo de insulto renal, etc. A grande diferença desses parâmetros ilustra a dificuldade de comparar os resultados obtidos e, talvez, a incapacidade de extrapolar esses achados para a realidade prática. Sete estudos demonstraram que a CysC foi capaz de diagnosticar LRA mais precoce que a Cr. **Conclusão:** Os trabalhos acerca da CysC no contexto de biomarcador precoce e diagnóstico de LRA são bastante heterogêneos. De quatorze trabalhos analisados, apenas sete estudos obtiveram resultados positivos.

Palavras-chave: 1. Insuficiência renal aguda; 2. Taxa de filtração glomerular; 3. Cistatina C.

II. Objetivos

Principal:

1. Avaliar a capacidade da Cistatina C em diagnosticar precocemente a Lesão Renal Aguda.

Secundários:

1. Identificar os cenários onde a Cistatina C foi testada.
2. Investigar os valores de Cistatina C, sérico ou urinário, no diagnóstico precoce da Lesão Renal Aguda.
3. Comparar a Cistatina C com a Creatinina para o diagnóstico da Lesão Renal Aguda.

III. Fundamentação Teórica

A Lesão Renal Aguda (LRA) representa um problema comum e importante da prática médica. A intensa pesquisa nos últimos 50 anos promoveu avanço da técnica de Terapia de Substituição Renal (TSR) e desenvolvimento de membranas biocompatíveis, contudo não houve redução da sua morbi-mortalidade (1,2).

A LRA é caracterizada pela falência abrupta da função renal em um curto espaço de tempo, horas ou dias, onde a taxa de filtração glomerular (TFG) cai rapidamente causando distúrbios sistêmicos, como acidose metabólica e hipercalemia (1). Esta condição pode ocorrer como um evento isolado, como por exemplo, o uso de contraste em exames de Tomografia Computadorizada (TC), ou fazer parte de um espectro maior de doença como sepse, choque e insuficiência respiratória, com possível evolução direta para Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SDMOS) (1,10). Dessa forma, a LRA representa um importante fator de risco para desenvolvimento de complicações não-renais e, por isso, contribui de forma independente para mortalidade (3,10). Normalmente 50% dos pacientes com LRA e que necessitam de TSR acabam indo a óbito (20).

A análise epidemiológica da LRA demonstra que os grupos com maior incidência são pacientes hospitalizados, com taxas de 1-32% das admissões hospitalares em geral; e em especial aqueles internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) onde as taxas variam de 10-90% das admissões (2). Além disso, a LRA é 5-10 vezes mais comum na população hospitalizada do que na comunidade em geral (19,20). O trabalho que avaliou o maior número de pacientes nessa condição foi o de Uchino et al. (20) em que eles avaliaram cerca de 30.000 pacientes graves internados em 54 UTIs de 23 países e constatou-se que 1738 pacientes (5,7%) desenvolveram LRA, onde 1260 (4,3%) necessitaram de TSR e desses pacientes com falência renal aguda 52% morreram durante o acompanhamento na UTI.

Já existem estudos mostrando que a incidência de LRA está aumentando. A análise de um grande banco de dados americano sobre

admissões hospitalares durante 10 anos (1992 – 2001) demonstrou um aumento na incidência anual de LRA em torno de 11% (22). Por isso, medidas enérgicas devem ser tomadas para evitar progressão desse índice.

A LRA se correlaciona, também, com o aumento no tempo de internamento. Um estudo realizado em Pittsburgh nos Estados Unidos relatou um aumento em 10 dias na duração do internamento de pacientes com elevação de 3 vezes na creatinina sérica quando comparado ao grupo sem LRA (24). Conseqüentemente, o aumento da duração do tempo de internamento é capaz de gerar um impacto econômico. E em relação aos custos, Chertow et al. (14) relataram que a elevação de 0,3 mg/dl no valor da creatinina sérica aumenta os custos da internação em US\$ 4.886 e a elevação de 2 mg/dl implica no aumento de gastos em torno de US\$ 22.023.

Os mecanismos de LRA podem ser divididos em três categorias: pré-renal, renal e pós-renal (figura I).

Lesão Renal Aguda

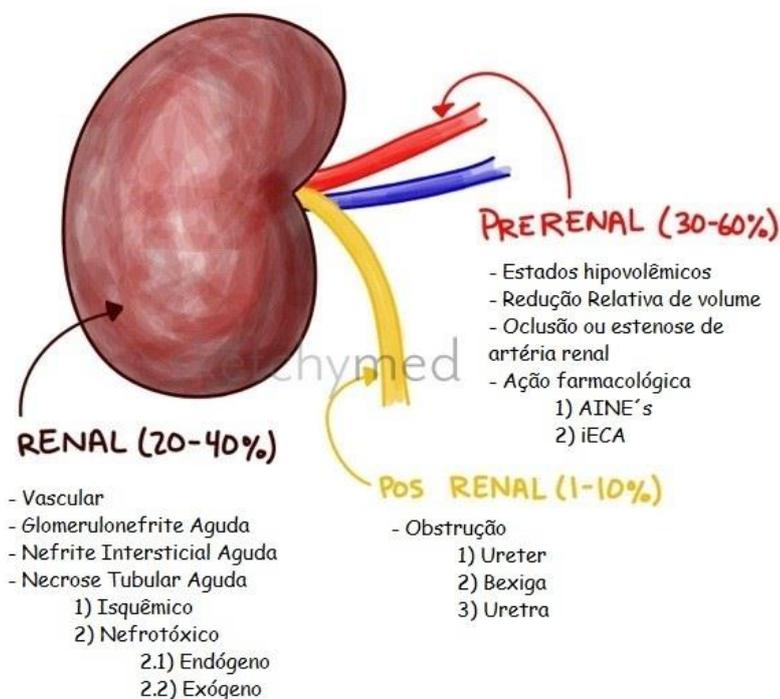


Figura I - Mecanismos de Lesão Renal Aguda (Adaptado do site: www.sketchymedicine.com)

A necrose tubular aguda isquêmica juntamente com a azotemia pré-renal apresentam mecanismo fisiopatológico semelhante e englobam cerca de 75% dos casos de LRA (4,12). Houve muito progresso na identificação da fisiopatologia e etiologia da LRA, contudo esse avanço não foi observado no diagnóstico da mesma (13). Na área de diagnóstico, a falta de critérios universais definidos para o diagnóstico da LRA dificulta a comparação dos resultados dos diversos trabalhos científicos. Há relatos de pelo menos 35 classificações diferentes de LRA na literatura (14,15).

Nesse sentido, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), um grupo internacional formado por intensivistas e nefrologistas, desenvolveu o acrônimo *RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss and End stage* – que propôs um consenso baseado nas alterações da creatinina sérica e débito urinário (15) (figura II). Os três primeiros estágios (*Risk, Injury, Failure*) se correlacionam com a progressão da lesão renal e os dois últimos (*Loss and End-stage*) representam critérios de desfecho (4,7,9).

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério diurese
<i>Risk</i>	aumento da SCr x 1,5 ou diminuição da TFG > 25%	diurese < 0,5mL/Kg/h em 6h
<i>Injury</i>	aumento da SCr x 2 ou diminuição da TFG > 50%	diurese < 0,5mL/Kg/h em 12h
<i>Failure</i>	aumento da SCr x 3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4mg/dL	diurese < 0,3mL/Kg/h em 24h ou anúria por 12h
<i>Loss</i>	perda completa da função renal > 4 semanas	
<i>End-stage kidney disease</i>	necessidade de TSR > 3 meses	

Adaptado de: Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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(4):R204-12.

Figura II - Critérios RIFLE para classificação de Lesão Renal Aguda (Adaptado de Santos E. Associação do RIFLE com letalidade e tempo de internação em pacientes críticos com lesão renal aguda. Rev. bras. ter. intensiva. 2009; 21 (4):359-368).

No ano de 2007, três anos após introdução do critério *RIFLE*, Mehta et al. (16) desenvolveram um novo modelo, *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, onde a classificação *RIFLE* foi modificada e morte foi considerado como desfecho da LRA (figura III). Outra importante contribuição da classificação *AKIN* se deve ao fato dessa nova concepção considerar a lesão renal antes da

falência renal propriamente dita, ou seja, é reconhecido que lesões capazes de reduzir a taxa de filtração glomerular abaixo de 25%, representativa ao primeiro estágio do *RIFLE*, já implica em aumento da mortalidade (10).

Classificação	Critério TFG	Critério diurese
<i>Stage 1</i>	aumento da SCr x 1,5 ou > 0,3mg/dL	diurese < 0,5mL/Kg/h em 6h
<i>Stage 2</i>	aumento da SCr x 2	diurese < 0,5mL/Kg/h em 12h
<i>Stage 3</i>	aumento da SCr x 3 ou SCr > 4mg/dL (com aumento agudo > 0,5mg/dL)	diurese < 0,3mL/Kg/h em 24h ou anúria por 12h

Adaptado de: Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

Figura III - Critérios AKIN para classificação de Lesão Renal Aguda (Adaptado de Santos E. Associação do RIFLE com letalidade e tempo de internação em pacientes críticos com lesão renal aguda. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2009; 21 (4):359-368).

O diagnóstico da LRA é tardio e por isso o grande desafio está na detecção da lesão em tempo hábil para iniciar uma terapia intervencionista efetiva (2,5,6). Em modelos animais já foi comprovado que a janela para intervenção adequada e, portanto, capaz de atenuar a LRA está restrita a poucas horas após injúria (2). Assim, surge a seguinte pergunta: o diagnóstico precoce da LRA poderia melhorar a sobrevida dos pacientes?

Atualmente, o grande problema se encontra no fato da creatinina se alterar somente dias após a lesão, onde uma diminuição de 50% da taxa de filtração glomerular não é suficiente para provocar um aumento significativo da creatinina sérica (2). É neste contexto que os biomarcadores se tornam uma opção plausível para substituir os atuais marcadores de lesão renal: a creatinina sérica e o volume urinário (1,3).

No campo da cardiologia, a identificação das enzimas cardíacas no sangue dos pacientes possibilitou uma melhor intervenção e controle do infarto agudo do miocárdio refletindo em diminuição da morbi-mortalidade. Por outro lado, na área da nefrologia é muito improvável que um único biomarcador seja capaz de identificar a LRA, pois os mecanismos fisiopatológicos de injúria são diversos além do que a estrutura e função do rim não facilitam esse processo.

A identificação de um biomarcador para o diagnóstico apropriado da LRA está entre as prioridades da pesquisa de acordo com a Sociedade

Americana de Nefrologia (18). Já existem muitos trabalhos nesse campo de pesquisa, porém há uma grande diferença entre as características das populações analisadas nos diversos estudos. Podemos observar o resultado dessa heterogeneidade quando avaliamos o desempenho dos distintos biomarcadores (7,14). Por exemplo, o desempenho de certo biomarcador poderá não ser semelhante se aplicado numa população pediátrica, onde praticamente não há comorbidades, e se testado em uma população de pacientes internatos em uma Unidade de Terapia Intensiva. Além disso, é preciso ter cuidado com a comparação entre os trabalhos que se propuseram a analisar diferentes causas de LRA e isso pode contribuir na eficácia do biomarcador, como é caso de avaliar um grupo que desenvolveu LRA após uma cirurgia cardíaca, em que o início e o final da lesão são capazes de serem definidos, com outro grupo de pacientes sépticos onde não é possível determinar com precisão o grau e tempo de lesão renal. Hoje, está sendo proposto um painel de biomarcadores a ser executado a fim de caracterizar melhor os subtipos de LRA (2,7).

Já existem mais de 15 biomarcadores em estudo (6). Teoricamente a grande contribuição que esses biomarcadores poderão oferecer irão além do diagnóstico da LRA. Eles poderão distinguir entre os tipos de insultos, estabelecer a duração e grau do dano, identificar a localização da lesão (túbulo proximal, túbulo distal, interstício ou vascular), predizer desfechos como TSR e mortalidade e monitorar a resposta ao tratamento (4,5,7).

Os biomarcadores de LRA podem ser divididos em dois grupos: os plasmáticos e os urinários (4,7,9). No grupo dos biomarcadores plasmáticos destacam-se a Cistatina C e a *neutrophil-gelatinase associated lipocalin* (NGAL). Já entre os urinários, é necessário estabelecer os subgrupos, pois estes apresentam características distintas de acordo com a origem do biomarcador: a) enzimas de origem renal ou “enzimúria tubular”, como N-acetyl glucosaminidase (NAG), Gama Glutamyl Transpeptidase (GGT), Fosfatase Alcalina (FA) e alfa e delta glutathione S-transferase (α e π -GST); b) proteínas de baixo peso molecular, como Cistatina C e a β -2 microglobulina; c) moléculas liberadas agudamente e de maneira específica pelo rim após a injúria, por exemplo, a NGAL, *Interleukin 18* (IL-18) e *Kidney Injury Molecule -1* (KIM-1).

A Cistatina C (CysC), uma cisteína endógena inibidora de protease, é uma pequena proteína de 13kDa sintetizada e liberada por todas células nucleadas em uma taxa constante (2,4,7). A CysC é filtrada livremente pelos glomérulos sendo metabolizada após reabsorção tubular proximal e, portanto há pouca ou nenhuma excreção urinária (3,8). Assim, esta proteína funciona como um marcador endógeno de função renal com meia-vida de 2 horas e já foi demonstrado que reproduz a taxa de filtração glomerular mais fielmente que a creatinina, além do mais não sofre influência de fatores extra-renais que comprometem os valores da creatinina (2,9). Ao mesmo tempo, este marcador se diferencia dos outros no aspecto comercial, pois é viável economicamente, e pode ser dosado com facilidade obtendo resultado em minutos.

O presente trabalho se propõe a avaliar o desempenho da Cistatina C no contexto da LRA focando a capacidade de diagnosticar e detecção precoce.

IV. Metodologia

Revisão da literatura através do principal banco de dado mundial, o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Os dados para a confecção dessa revisão foram obtidos a partir de revisões sistemáticas, metanálises e estudos originais. Destaco que, na produção dos Resultados, apenas dados de estudos originais foram utilizados.

A estratégia de busca utilizou termos *MeSH (Medical Subject Headings)* disponíveis no site acima citado. O termo *MeSH* significa um vocabulário organizado e controlado pela NLM (*National Library Medicine, USA*) utilizado para indexação de artigos no PubMed.

IV.1. O primeiro conceito

O primeiro termo *MeSH* utilizado foi *Acute Kidney Injury* e relacionado a esse termo surgiram os *Entry Terms*, ou seja, esses termos são expressões que o banco de dados selecionou com descrições semelhantes ao primeiro citado. Dessa forma, os *Entry Terms* foram acrescentados na busca com o *OR*:

- (*Acute Kidney Injury OR Acute Kidney Injuries OR Kidney Injuries, Acute OR Kidney Injury, Acute OR Acute Renal Injury OR Acute Renal Injuries OR Renal Injuries, Acute OR Renal Injury, Acute OR Kidney Failure, Acute OR Acute Kidney Failures OR Kidney Failures, Acute OR Acute Renal Failure OR Acute Renal Failures OR Renal Failures, Acute OR Renal Failure, Acute OR Acute Kidney Failure OR Renal Insufficiency, Acute OR Acute Renal Insufficiencies OR Renal Insufficiencies, Acute OR Acute Renal Insufficiency OR Kidney Insufficiency, Acute OR Acute Kidney Insufficiencies OR Kidney Insufficiencies, Acute OR Acute Kidney Insufficiency*)

O segundo termo *MeSH* usado foi *Acute Tubular Necrosis* e também surgiram outros *Entry Terms* que contribuíram para a formulação da busca através do *OR*:

- (*Acute Tubular Necrosis OR Lower Nephron Nephrosis OR Lower Nephron Nephroses OR Nephron Nephroses, Lower Nephron Nephrosis, Lower OR Nephroses, Lower Nephron OR Nephrosis, Lower Nephron OR Acute Kidney Tubular Necrosis*)

Por fim, o primeiro conceito está caracterizado pela união dessas duas buscas através do conectivo *OR*.

IV.2. O segundo conceito

O segundo conceito será composto pelo biomarcador de Lesão Renal Aguda desse estudo: a *Cystatin-C (CysC)*. É importante salientar que a *Cystatin-C* é um termo *MeSH* e, portanto, seus *Entry Terms* também foram utilizados na busca. As expressões utilizadas para este biomarcador foram:

- (*cystatin C OR gamma-Trace OR gamma Trace OR Post-gamma-Globulin OR Post gamma Globulin OR Cystatin 3 OR Neuroendocrine Basic Polypeptide OR Basic Polypeptide, Neuroendocrine*)

IV.3. O conceito final

A composição do conceito final da estratégia de busca é representada pela adição do primeiro conceito (#1) com o segundo (#2). Para tal, foi utilizado a ferramenta *MeSH Advanced Search Builder* que também está disponível no PubMed. Portanto, a busca final estará representada pela intersecção do conceito #1 com o #2 através do conectivo *AND*.

O resultado dessa busca foram 322 artigos. Contudo foram ativados três filtros: *English, Humans, 10 years*. O primeiro filtro seleciona apenas artigos com a língua inglesa. Já o segundo exclui os artigos que utilizaram animais, portanto seleciona apenas aqueles realizados em humanos. E o terceiro filtro seleciona somente os artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2002 a 2012. Enfim, restaram 220 artigos dos quais foram selecionados aqueles como sendo relevantes ao tema proposto.

É importante destacar que na confecção dos resultados foram utilizados somente artigos originais através da adição de um quarto filtro: *clinical trials*. O total de trabalhos encontrados foi 39. A partir desse ponto, os artigos selecionados destacavam o papel da Cistatina C como biomarcador diagnóstico de LRA.

Além disso, os artigos citados em metanálises encontrados na primeira busca, ou seja, sem o último filtro de *clinical trials*, foram utilizados nessa revisão desde que o foco do trabalho seja o diagnóstico da LRA.

V. Resultados

O total de trabalhos cujo desfecho primário focou na detecção precoce e diagnóstico de LRA pela CysC foi de 14 artigos. Na análise desses artigos surgiram quatro diferentes cenários onde esse biomarcador foi testado: 1) unidade de terapia intensiva (UTI); 2) unidade de emergência (UE); 3) após uso de contraste radiológico; 4) cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea. Portanto, os resultados serão divididos de acordo com esses diferentes cenários.

V.1. Unidade de Terapia Intensiva

Quatro artigos testaram a CysC no diagnóstico e detecção precoce de LRA em pacientes internados em UTI. O primeiro deles foi o de Herget-Rosenthal *et al.* (24) em 2004 que selecionaram 85 pacientes de três UTI's cirúrgicas e uma clínica. Dentre os 85 pacientes, apenas 44 desenvolveram LRA de acordo com os critérios RIFLE e 41 compuseram o grupo controle. A CysC sérica (sCysC) e a creatinina sérica (sCr) foram medidas desde o internamento até a alta na UTI.

Nos resultados, os autores relatam que a elevação da sCysC detectou LRA $1,5 \pm 0,6$ dias antes que a sCr de acordo com o critério R (aumento da Cr sérica $\geq 50\%$) do RIFLE ($p < 0,001$). Esse resultado positivo também foi constatado nos critérios I e F do RIFLE onde a sCysC se elevou, respectivamente, $1,2 \pm 0,9$ e $1,0 \pm 0,6$ dias mais precoce que a sCr. Destaca-se que a proporção de aumento da sCysC considerado nesse estudo foi o mesmo validado para a elevação da sCr que compõe o critério RIFLE, ou seja, um aumento de 50% no valor da sCysC significava lesão renal. Ao avaliar as áreas sob a curva (AUC, do inglês *Area Under the Curve*) ROC da sCysC no dia em que a LRA foi identificada pela sCr essa área foi de 0,99; além disso, no dia anterior a essa identificação o valor da AUC teve como resultado 0,97; e 2 dias antes dessa confirmação a área abaixo da curva foi de 0,82. Tais resultados demonstraram uma excelente capacidade da sCysC diagnosticar a LRA e uma boa capacidade de prever o desenvolvimento da LRA.

O trabalho de Nejat *et al.* (12) também obteve resultado animador no contexto do diagnóstico precoce da LRA por meio da dosagem de CysC. O número de pacientes incluídos nesse estudo foi cinco vezes maior que o trabalho anterior alcançando um total de 442 indivíduos. Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolveram LRA, entre os quais 63% já apresentavam LRA na admissão da UTI e 37% no decorrer dos sete dias de acompanhamento. Em relação ao diagnóstico de LRA, a sCysC foi inferior a sCr com AUC-ROC de 0,78 e 0,87, respectivamente. Por outro lado, a sCysC foi superior a sCr em prever, nos pacientes sem LRA na admissão, a LRA sustentada (definida pelo critério RIFLE como aquela com aumento de pelo menos $\geq 50\%$ do valor basal de sCr por 24 horas ou mais) demonstrada pelas áreas sob a curva ROC 0,80 versus 0,57.

Nesse estudo, um subgrupo de pacientes que apresentavam aumento tanto da sCr quanto da sCysC no mesmo período foi demonstrado que o nível de sCysC se elevou em $\geq 50\%$ do valor basal 5,8 \pm 13 horas antes do aumento na mesma proporção da sCr. Além disso, a sCysC permaneceu em valores mais altos do que a sCr após 48 horas do insulto.

No mesmo ano, Nejat *et al.* publicaram o segundo artigo baseado no mesmo banco de dados de um estudo clínico maior: o EARLYARF *trial* (25). Contudo, dessa vez o autor não avaliou o desempenho da sCysC, mas sim da urinária (uCysC). Ademais, além da LRA e mortalidade como desfecho primário, foi adicionado um novo: a sepse. Do total de 444 pacientes incluídos, 125 indivíduos (27%) apresentaram LRA e 81 pacientes (18%) foram diagnosticados clinicamente com sepse. O número de paciente com diagnóstico de sepse e LRA foi de 30, o que equivale a 6% da população inicial.

No que concerne aos resultados, o autor demonstrou que a concentração de uCysC foi significativamente maior no grupo com LRA do que no outro onde não houve LRA (0,45 mg/L versus 0,07 mg/dL, $p < 0,0001$). Em relação ao diagnóstico de LRA, a AUC foi de 0,70. Após a regressão logística (ajustado para sCysC; uCr; idade; hipotensão; subcategorias do APACHE II – frequência respiratória, contagem de células brancas, pH arterial), a

capacidade de diagnóstico da uCysC melhorou e a AUC chegou a 0,84. Foi descrito um *odds ratio* de 1,49 para um aumento de 10 vezes na concentração da uCysC. Por outro lado, nos pacientes que não apresentavam LRA na admissão, a uCysC não foi capaz de prever LRA em 48 horas (AUC = 0,54). Já no subgrupo de paciente sépticos e sem LRA na admissão, a uCysC foi preditivo de LRA (AUC = 0,71). Apesar disso, a uCysC não foi capaz de diagnosticar LRA em pacientes sépticos (AUC = 0,61). Por fim, a análise do grupo de pacientes não sépticos demonstrou que a uCysC também não foi capaz de prever LRA (AUC = 0,45).

O trabalho de Royakkers *et al.* (26) é o último publicado nesse contexto da terapia intensiva, sendo contraditório aos outros visto que o resultado não foi favorável ao papel da CysC na detecção precoce de LRA. Participaram do estudo 151 pacientes os quais foram distribuídos em 3 grupos: a) controle, constituído por pacientes que não desenvolveram LRA (40%); b) pacientes que desenvolveram LRA após admissão (23%); c) pacientes com diagnóstico de LRA na admissão (37%). A análise entre o grupo controle e o grupo que desenvolveu LRA após admissão observou que dois dias antes da identificação da LRA a sCysC estava significativamente maior nesse grupo quando comparado ao controle (0,93 mg/L versus 0,80 mg/L, $p=0,01$). Contudo, essa diferença não foi observado no dia anterior a identificação da lesão renal (0,98 mg/L versus 0,86 mg/L, $p=0,08$) e, além disso, o autor relata que os níveis de sCysC não se elevaram mais precocemente em relação a sCr. Ao mesmo tempo, não houve, em nenhum momento, diferença entre os níveis da uCysC na comparação do grupo de lesão renal e o controle.

No campo do diagnóstico de LRA, o desempenho da CysC sérica e urinária foi diferente daquele observado anteriormente. A AUC da sCysC a 2 dias e a 1 antes da identificação propriamente dita da lesão renal foi de 0,72 e 0,62, respectivamente. A uCysC não obteve nenhuma capacidade de diagnóstico precoce com AUC a 2 dias da LRA de 0,50 e a 1 dia de 0,49.

A tabela 1 descreve as características e dados dos artigos supracitados.

V.2. Unidade de Emergência

A CysC sérica e urinária foram testadas no contexto de pacientes admitidos em unidade de emergência (UE) pela primeira vez por Soto *et al.* (27). A fim de avaliar a detecção precoce e diagnóstica da LRA em pacientes não hospitalizados, os biomarcadores: sCr, uCr, sCysC e uCysC, foram seriados nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas da admissão na UE. Utilizando apenas os valores da sCr, o prévio ao internamento e daqueles obtidos nos tempos citados anteriormente, um grupo de Nefrologistas independentes e cegos em relação aos resultados da CysC dividiu os 616 pacientes em quatro grupos: 1) função renal normal (50,7%); 2) doença renal crônica não progressiva (2,4%); 3) azotemia pré-renal (25,8%); 4) LRA (21,1%). Após esta divisão os autores analisaram como a CysC se comportou em cada subgrupo.

Foi observado que 77% dos pacientes incluídos no subgrupo LRA se encontravam no estágio 1 do critério AKIN, que corresponde ao R do critério RIFLE. Este dado corrobora com o fato que a sCysC e sCr apresentavam valores superiores no subgrupo de LRA quando comparado aos outros três grupos. Contudo, a média dos valores da relação uCysC/uCr foi semelhante entre os grupos.

Sobre o diagnóstico precoce da LRA, a sCysC e sCr obtiveram excelente resultado com a AUC de até 0,88 (após 12 horas da admissão) e 0,92 (após 24 horas da admissão), respectivamente. Vale a pena destacar que não houve diferença entre os valores das curvas da sCysC e sCr na admissão ($p=0,288$) e após 6 horas ($p=0,141$). A análise dos dados de sensibilidade e especificidade da admissão (t_0) e no tempo de 48 horas (t_4) da sCysC traz a seguinte conclusão: um valor acima do limiar não tem relação tão forte com LRA (sensibilidade \pm 80%), por outro lado, um valor abaixo do limiar está fortemente associada com a ausência de LRA (especificidade \pm 94%). Ademais, observou-se que o aumento nos valores da sCysC está correlacionado com um maior risco de desenvolver LRA e com a severidade de acordo com o critério RIFLE. Já a uCysC não obteve resultado satisfatório como preditor de desenvolvimento de lesão renal com AUC em torno de 0,58.

O estudo de Nickolas *et al.* (28) trata-se de uma coorte multicêntrica que envolveu 3 diferentes centros de emergência, sendo dois americanos e um alemão, especializados em acidente vascular cerebral (AVC), trauma e síndrome coronariana aguda (SCA). A investigação envolveu um painel de biomarcadores urinários utilizado para prever o desenvolvimento de LRA. A definição dos grupos e divisão dos pacientes (N=1635) ocorreu de maneira muito parecida ao empregado no estudo de Soto *et al.* (27), com um protocolo para inclusão em cada grupo a partir de critérios padronizados e realizado por médicos cegos em relação aos marcadores urinários. Assim, os pacientes foram subdivididos em quatro grupos: 1) função renal normal (N=730); 2) doença renal crônica não progressiva (N=154); 3) azotemia pré-renal (N=254); 4) LRA (N=96). Caso o paciente não se encaixasse em nenhum desses quatro grupos, o mesmo era classificado no quinto grupo: diagnóstico incerto (N=401).

A análise das características dos pacientes incluídos no grupo de LRA, quando comparado aos outros três grupos, demonstra uma prevalência elevada de doença renal primária (9,4% versus 0,2%, $p < 0,001$); litíase renal ou processo pós-renal (22,9% versus 0,6%, $p < 0,001$); sepse (15,6% versus 0,9%, $p < 0,001$); e história de doença renal crônica em estágio 3 ou superior (37,5% versus 19,6%, $p < 0,001$). Embora esses dados demonstrem um comprometimento direto da função renal, a uCysC não obteve uma boa capacidade em diagnosticar a LRA (AUC = 0,65). Apesar disso, o autor traz uma subanálise onde os níveis de uCysC foram significativamente altos em pacientes com LRA sustentada. É importante destacar que esse dado corrobora com o que já havia sido relatado por Nejat *et al.* (12), a única diferença se deve ao tipo da CysC (urinário versus sérico).

A tabela 2 resume os dados citados acima, além de destacar as principais características e resultados de cada artigo realizado em Unidade de Emergência.

Artigo	Ano	Nº de pcts	Critério de LRA	Sangue ou Urina	Ponto de corte da CysC	Precocidade no Dx da LRA comparada à Creatinina	Momento	AUC ROC	Sens. (%)	Esp. (%)	VPP (%)	VPN (%)	
Soto K (27)	2010	616	RIFLE e AKIN	Sangue e Urina	sCysC	Sim	sCysC	0,87	81,4	76,4	48,2	93,9	
							0,98 mg/dL	0,87	81,6	77	48,3	94,1	
							uCysC	0,88	81,6	78,5	50	94,2	
							0,46 mg/g	0,86	79,5	77,5	48	93,5	
								0,87	81	80,1	54,1	93,6	
Nickolas T (28)	2012	1635	RIFLE	Urina	171 ng/ml	Não	uCysC/uCr						
							T0 - admissão	0,61	52,5	66,4	31	83	
							T1 - 6h	0,65	49,1	70,7	31,5	83,5	
							T2 - 12 h	0,61	41,2	74,5	30,8	82,1	
							T3 - 24 h	0,64	44,7	74,3	31,9	83,3	
T4 - 48 h	0,59	39,8	72,9	29,1	81,3								
					Diagnóstico da LRA	0,65	46	80	28	98			

Tabela 2. Características e resultados dos artigos realizados no cenário de Unidade de Emergência

V.3. Após uso de contraste radiológico

O trabalho de Briguori e colaboradores (29) é o único estudo que avaliou a detecção precoce de LRA pela CysC em pacientes submetidos a exames radiológicos com utilização de contraste. Os contrastes radiológicos são capazes de provocar lesão renal intrínseca através de sua ação direta sob os néfrons e, assim, provocar um quadro de necrose tubular aguda.

A população selecionada correspondia a um grupo de pacientes portadores de Doença Renal Crônica (TFG < 60 mL/min por 1,73 m²) que seriam submetidos a angiografia coronária e/ou periférica ou angioplastia. No total foram incluídos 410 pacientes com características peculiares, como: idade média de 70 anos; fração de ejeção média do ventrículo esquerdo de 50,5%; prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, respectivamente, de 81% e 40%; prevalência de uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina (iECA) de 58%. Essas características clínicas são importantes para compreender a elevada média da sCr, antes do exame radiológico contrastado, de 1,64 mg/dL. Aliado a esse dado, as taxas de sCysC também encontravam-se mais elevadas se comparado aos outros estudos (1,43 mg/dL).

A fim de observar se a sCysC aumenta mais precocemente que a sCr, o autor seriou a sCysC nas 24 horas antes e 24 horas depois do procedimento. Já a sCr foi seriada de maneira semelhante, exceto por uma medida a mais: após 48 horas do procedimento. Observou-se que 34 pacientes (8,2%) apresentaram LRA após 48 horas do procedimento de acordo com o critério AKIN (elevação na sCr \geq 0,3 mg/dL).

A avaliação da relação entre esses pacientes e o grau de aumento nos níveis de sCysC após 24 horas do insulto e 24 horas antes do diagnóstico, evidenciou que um aumento \geq 10% na sCysC foi o melhor ponto de corte para identificar LRA com 1 dia de antecedência em comparação a sCr, alcançando sensibilidade de 100% e AUC de 0,92. Apesar disso, o aumento \geq 10% na sCysC aconteceu em 87 pacientes, ou seja, 53 indivíduos exibiram essa elevação na sCysC, mas não apresentaram LRA (valor preditivo positivo = 39,1%). Ao analisar o outro extremo do aumento no nível da sCysC, nota-se

que a elevação $\geq 25\%$ na sCysC ocorreu em 16 pacientes e destes apenas 5 cursaram com aumento $\geq 0,3$ mg/dL da sCr, o que ilustra o baixo valor da sensibilidade (14,7%). Enfim, o autor conclui que, em paciente com DRC submetidos a exame radiológico com contraste, uma elevação $\geq 10\%$ na sCysC após 24 horas tem uma boa capacidade de diagnosticar LRA antes do aumento necessário na sCr.

A tabela 3 apresenta dados do trabalho de Briguori de acordo com as mesmas variáveis observados nas tabelas anteriores.

Artigo	Ano	Nº de pcts	Critério de LRA	Sangue ou Urina	Ponto de corte da CysC	Precocidade no Dx da LRA comparada à Creatinina	Momento	AUC ROC	Sens.(%)	Esp. (%)	VPP (%)	VPN (%)
Brigouri C (29)	2010	410	AKIN	Sangue	> 10% do valor basal	Sim	1 dia antes da LRA	0,92	100	85,9	39,1	100

Tabela 3. Características e resultados do artigo realizado em pacientes após uso de contraste radiológico

V.4. Cirurgias Cardíacas com uso de Circulação Extracorpórea

A literatura sugere que a detecção precoce de LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardiotorácica com utilização de circulação extracorpórea (CEC) está relacionada a um melhor manejo de complicações e, portanto, redução de morbimortalidade (21). Nesse sentido, Koyner (30) publicou em 2008 o primeiro trabalho para testar essa hipótese, onde a CysC e NGAL, séricas e urinárias, foram os biomarcadores estudados. Para tal, um grupo de 72 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva tiveram o sangue e urina coletados para dosagem de creatinina e dos demais biomarcadores citados. As coletas ocorreram antes da cirurgia (T0), logo após o fim da circulação extracorpórea (T1), admissão na UTI (T2), 6 horas após admissão na UTI (T3) e diariamente pelos próximos sete dias (T4-T10). O critério de LRA foi distinto daquele utilizado nos outros trabalhos, assim, uma elevação $\geq 25\%$ na sCr ou a necessidade de TSR nas primeiras 72 horas de pós-operatório já seria considerado como LRA.

De acordo com esses parâmetros, a LRA foi diagnosticada em 34 pacientes (47,2% da população inicial). Os níveis de sCr, sCysC e uCysC (ajustada para a uCr) entre o grupo de LRA e o sem LRA, não obtiveram diferença estatisticamente significativa no pré-operatório ($p=0,86$, $p=0,92$, $p=0,42$, respectivamente). A análise do desempenho da sCysC na detecção precoce, ou seja, definido pelo autor como a identificação de LRA nos momentos entre T1 e T3, não foi animador, alcançando AUC máxima de 0,63. Já a uCysC, apesar de elevar-se em todos os indivíduos, obteve resultado razoável no diagnóstico precoce de LRA, com AUC = 0,72 no T3. O autor ainda destaca que no grupo que não apresentou LRA, o nível da uCysC aumentou cerca de 8 vezes quando comparado aos níveis do pré-operatório, enquanto que o grupo com LRA exibiu uma elevação de 147 vezes ($p=0,007$).

Em seguida à publicação de Koyner, dois novos trabalhos foram publicados envolvendo a mesma situação clínica-cirúrgica. O primeiro deles foi o de Haase *et al.* (31) onde, novamente, a CysC e a NGAL séricas foram os biomarcadores testados. Nesse estudo, dos 100 pacientes selecionados, 46 foram diagnosticados com LRA após 48 horas da cirurgia de acordo com os

critérios de AKIN. A sCysC foi colhida no período pré-operatório e após 6 horas do começo da CEC e observou-se que o valor dessa segunda amostra demonstrou uma regular capacidade de prever a ocorrência de LRA durante o período, com AUC de 0,76 e sensibilidade de 74%.

Já o estudo de Liangos *et al.* (32) se diferencia do anterior, pois testou um painel de 6 biomarcadores urinários individualmente, entre eles a CysC. A metodologia também difere, visto que o autor descreve que a coleta da urina ocorreu em menor espaço de tempo, onde a primeira foi realizada no pré-operatório e as seguintes 2 horas, 24 horas e 48 horas após o fim da CEC. A avaliação da capacidade preditiva em identificar LRA utilizou os valores obtidos de cada biomarcador na 2ª hora após CEC através de Regressão Logística. Os trabalhos anteriores utilizaram como ponto final para o diagnóstico precoce um período de 48 horas, vide orientação da *AKI Network*, contudo esta coorte usou o período de 72 horas após CEC a fim de evitar o efeito da hemodiluição prevista durante a mesma. De um total de 103 pacientes, apenas 13 evoluíram com LRA. Houve um maior aumento nos valores do pós-operatório (2 horas após CEC) da uCysC do grupo com LRA se comparado ao grupo onde não houve LRA, porém a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. O autor observou que, apesar de não alcançar uma significância estatística, a uCysC se correlacionou negativamente com o débito urinário durante o pós-operatório e positivamente com a dose total de Furosemida (diurético de alça) no mesmo período. A avaliação das AUCs dos 6 diferentes biomarcadores mostra que a uCysC obteve o pior desempenho (AUC 0,50). Apesar disso, a uCysC apresentou a maior especificidade (86%) e valor preditivo positivo (31%).

O estudo de Ristikankare *et al.* (33) publicado em 2010, decidiu testar o mesmo contexto clínico-cirúrgico, contudo selecionou um grupo peculiar de pacientes: os idosos. A descrição das características clínicas dos 110 pacientes demonstra uma idade média de 76 anos, contudo somente 20 pacientes (18,2%) apresentavam sCr acima do limite normal. Além disso, a incidência de LRA foi a maior observada entre esses estudos, onde 62 pacientes (56,4%) apresentaram lesão renal de acordo com os critério RIFLE, com 49 no nível *risk*, 12 no *injury* e 1 no *failure*. Destes 62 pacientes, a maior

parte dos pacientes (75%) foram diagnosticados com LRA nos três primeiros dias de pós-operatório. A comparação dos valores pré-operatórios até o terceiro dia do pós-operatório da sCr e sCysC mostram, claramente, uma tendência progressiva a elevação desses dois biomarcadores. Houve diferença entre a magnitude do aumento sérico, porém essa magnitude não se correlacionou com o tempo, ou seja, a proporção de aumento foi semelhante durante o acompanhamento. No entanto, o autor observou que, na maioria dos pacientes do grupo com LRA, o aumento $\geq 50\%$ no valor da sCr aconteceu no terceiro dia de pós-operatório, já a sCysC alcançou esse aumento um dia antes. Tal informação, é corroborada pela comparação da AUC no segundo dia de pós-operatório da sCysC e sCr (0,77 e 0,74, respectivamente). Por outro lado, o autor não considerou que a sCysC obteve melhor capacidade de diagnosticar e prever o desenvolvimento de LRA.

Nesse mesmo ano, Che M *et al.* (34) elaboraram um estudo distinto dos demais devido a seu caráter retrospectivo. Todos os pacientes submetidos a uma cirurgia cardíaca eletiva, no ano de 2007, em um Hospital Universitário Chinês tiveram urina e sangue coletados. Além da CysC sérica, outros biomarcadores urinários também foram testados, como: uNGAL, uNAG, uIL-18 e uRBP (*retinol-binding protein*). A LRA foi diagnosticada, no período de acompanhamento de 72 horas, em 14 pacientes e as coletas ocorreram antes da cirurgia, no momento da admissão na UTI cirúrgica e 2, 4, 6, 10, 24, 48 e 72 horas após admissão na UTI. Ademais, o autor selecionou 15 pacientes que também foram submetidos ao mesmo procedimento, contudo não desenvolveram LRA, para compor o grupo controle pareando de acordo com: idade, sexo, TFG basal estimada, comorbidades, medicações, tipo de cirurgia e complicações peri-operatórias.

As características entre os grupos (caso versus controle) não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes, exceto pelo maior tempo de clampeamento aórtico no grupo de LRA ($60 \pm 13,9$ versus $43,3 \pm 9,2$ min, $p < 0,05$). Vale a pena destacar que, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, o grupo de LRA apresentou maior utilização e tempo em CEC ($57,1\%$ versus $26,7\%$, $p = 0,09$ e $99,8 \pm 30,7$ versus $66,8 \pm 19,5$ min, $p = 0,08$, respectivamente). A respeito do diagnóstico de LRA, o autor

demonstrou que os níveis de sCysC elevaram-se após 10 horas de cirurgia e a curva assumiu uma característica progressivamente crescente até o fim (72 horas pós-cirurgia). A AUC da admissão na UTI foi de 0,66 e 10 horas após admissão de 0,83. Para finalizar, o autor comparou o pico entre a sCr e sCysC, ou seja, o valor a partir do qual já considerou LRA, e notou que a sCysC alcançou esse limiar 14 horas antes da sCr.

O trabalho de Wald *et al.* (35) foi, na verdade, uma análise *post hoc* onde o estudo primário procurou avaliar a relação entre o polimorfismo nucleotídico único e a LRA no contexto da CEC. Então, trata-se de um estudo envolvendo 3 centros, dois localizados nos Estados Unidos e um no Canadá. O autor destaca que apesar de utilizar o critério AKIN para diagnóstico de LRA, este foi modificado devido ao contexto de hemodiluição inerente aos pacientes submetidos a CEC. Portanto, o período para diagnóstico de LRA considerado no estudo foi de 72 horas, 24 horas a mais do que o preconizado pelo AKIN. No total, 150 pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca com uso de CEC. A coleta de material para quantificar a sCysC ocorreu no pré-operatório, 2 horas após a CEC, primeiro e segundo dia de pós-operatório. Contudo, o autor considerou apenas o valor de sCysC obtido duas horas após CEC como o mais representativo da lesão renal associada a CEC e focou sua análise até esse período.

A LRA, nesse estudo, foi diagnosticada em 47 pacientes (31,3%). Desse total, 29 pacientes apresentaram LRA no primeiro dia, 11 no segundo dia e 7 no terceiro dia de pós-operatório. A análise comparativa entre o grupo sem LRA e o com LRA, demonstra que o primeiro era composto de um número maior de doentes renais crônicos (15,5% versus 36,2%, $p = 0,005$). Por outro lado, o tempo de CEC entre os grupos não foi estatisticamente significativo ($109,1 \pm 39,3$ min versus $116,9 \pm 43,5$ min, $p = 0,29$). Vale a pena destacar que, no pré-operatório, os níveis da sCysC já se encontravam mais elevados no grupo que apresentou LRA do que no outro grupo. Acerca do diagnóstico precoce da LRA, os valores da sCysC pré-operatório e 2 horas após a CEC alcançaram AUC de 0,67 e 0,68 respectivamente. Para evitar a influência dos doentes renais crônicos na análise, o autor propôs uma segunda avaliação onde esse subgrupo de doentes foi excluído tanto do grupo com LRA como

daquele sem LRA. Assim, observou-se que os níveis pré-operatórios de sCysC entre os dois grupos já não eram diferentes ($0,58 \pm 0,32$ versus $0,70 \pm 0,32$, $p = 0,08$). Já a comparação dos níveis de sCysC nos outros momentos (2 horas após CEC, primeiro e segundo dia de pós-operatório) demonstraram uma diferença estatisticamente significativa. Apesar disso, as AUC para o diagnóstico precoce de LRA através da sCysC permaneceram limitadas (pré-operatório, AUC de 0,57; 2 horas após CEC, AUC de 0,61).

O último trabalho dessa sessão corresponde ao de Heise *et al.* (36) que contou com 47 pacientes submetidos a mesma condição clínico-cirúrgico dos estudos anteriores. Desta vez, um painel de biomarcadores urinários foram testados, entre eles a uCysC. O autor empregou o critério AKIN para diagnóstico de LRA, contudo propôs uma estratificação de acordo com o grau de lesão renal. Portanto, os pacientes que apresentaram LRA (38 pacientes, o que equivale a 80% da amostra) foram subdivididos em grupos de 1-3 a partir da gravidade da LRA preconizada pelo AKIN. Além disso, a análise dos grupos, sem LRA (AKIN 0) e com LRA (AKIN 1, 2 ou 3), ocorreu em três momentos: pré-operatório (material colhido imediatamente antes do início da CEC), pós-operatório 1 (após admissão na UTI) e pós-operatório 2 (momento de pior nível AKIN).

A observação dos níveis da uCysC e da uCysC corrigida pela razão de Cr (sérica/urinária) entre o grupo sem e com LRA evidencia nenhuma diferença estatística no pré-operatório ($p = 0,52$ e $p = 0,57$, respectivamente). Nos outros dois momentos de análise, tanto a uCysC como a uCysC corrigida, não obtiveram diferença estatisticamente significativa na comparação dos grupos citados acima (uCysC: pós-operatório 1, $p = 0,43$ e pós-operatório 2, $p = 0,55$; uCysC corrigida: pós-operatório 1, $p = 0,35$ e pós-operatório 2, $p = 0,75$). Os valores da uCysC e da uCysC corrigida após admissão na UTI não foram capazes de identificar LRA precocemente (AUC de 0,58 e 0,60, respectivamente). Por fim, o trabalho concluiu que de todos os três biomarcadores urinários testados, a uCysC apresentou o pior resultado em prever o desenvolvimento de LRA.

A tabela 4 ilustra as características dos artigos abordados anteriormente.

Artigo	Ano	Nº de pcts	Critério de LRA	Sangue ou Urina	Ponto de corte da CysC	Precocidade no Dx da LRA comparada à Creatinina	Momento	AUC ROC	Sens.(%)	Esp.(%)	VPP (%)	VPN (%)							
Koyner (30)	2008	72	Cr > 25% ou TSR em 72 h	Sangue e Urina	sCysC	Sim	sCysC		0,63	N/A	N/A	N/A							
													N/A	T1 - imediatamente pós CEC	0,61	N/A	N/A	N/A	
													uCysC /uCr						T2 - admissão na UTI
0,108 - 0,466	T3 - 6 horas após admissão na UTI																		
Haase (31)	2009	100	AKIN	Sangue	>1,1 mg/L	Sim	Prever ocorrência de LRA em 48 horas	0,76	74	67	N/A	N/A							
														T1 - imediatamente pós CEC	0,69	75,8	47,2	N/A	N/A
	T3 - 6 horas após admissão na UTI																		
Liangos (32)	2009	103	↑ ≥ 50% da sCr após 72h	Urina	> 0,192 mg/L	Não	Prever ocorrência de LRA em 72 horas	0,5	42	86	31	91							
														T1 - 1 dia de pós-operatório	0,71	N/A	N/A	N/A	N/A
	T1 - admissão na UTI	0,66	N/A	N/A	N/A														
Che M (34)	2010	29	RIFLE	Sangue	>1,31 mg/L	Sim. 14 horas antes	T2 - 10 horas após admissão na UTI	0,83	71	92	N/A	N/A							
														T1 - pré-operatório	0,67	N/A	N/A	N/A	N/A
	T1.1 - admissão na UTI (uCysC)	0,58	N/A	N/A	N/A														
Wald R (35)	2010	150	AKIN	Sangue	N/A	Não	T1.2 - admissão na UTI (uCysC corrigida pela Cr)	0,6	N/A	N/A	N/A	N/A							
														T1 - pré-operatório	0,67	N/A	N/A	N/A	N/A
	T1.1 - admissão na UTI (uCysC)	0,58	N/A	N/A	N/A														
Heise D (36)	2011	47	AKIN	Urina	N/A	Não	T1.2 - admissão na UTI (uCysC corrigida pela Cr)	0,6	N/A	N/A	N/A	N/A							
														T1 - pré-operatório	0,67	N/A	N/A	N/A	N/A
	T1.1 - admissão na UTI (uCysC)	0,58	N/A	N/A	N/A														

Tabela 4. Características e resultados dos artigos realizados em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea

VI. Discussão

A Cistatina C foi introduzida no mundo dos biomarcadores de LRA a partir do animador trabalho de Herget-Rosenthal (24). Esse estudo de 2004 foi o ponto de partida para que outros autores aprofundassem o estudo sobre a CysC. A descrição que a CysC foi capaz de diagnosticar LRA em aproximadamente 1 dia antes da Cr, chamou atenção. Alguns anos depois, outros pesquisadores como Nejat (12, 25) e Royakkers (26) tentaram reproduzir o resultado descrito por Herget-Rosenthal (24), contudo não obtiveram o mesmo sucesso. O fato curioso dessa análise encontrasse no fato da população estudada ser de indivíduos gravemente enfermos, acometidos por condições clínicas graves e complexas, como a sepse, porém foi nesse cenário que a CysC obteve melhor capacidade de diagnosticar LRA de maneira mais precoce. Por outro lado, o melhor resultado foi obtido numa amostra de apenas 85 pacientes.

Na esfera dos cenários abordados nessa revisão, é possível perceber que há uma grande heterogeneidade entre as amostras de cada trabalho. Destacam-se diferença entre as idades, comorbidades, presença ou não de doença renal prévia, tipo de insulto renal, etc. A grande diferença desses parâmetros ilustra a dificuldade de comparar os resultados obtidos e, talvez, a incapacidade de extrapolar esses achados para a realidade prática. Os estudos de Ristikankare *et al.* (33) e o de Briguori *et al.* (29) foram realizados em uma população extremamente peculiar, onde a média de idade foi de 70 anos, ou seja, já havia algum tipo de lesão renal pré-existente. Já outros dois trabalhos (27, 28) subdividiram a população estudada de modo que os doentes renais crônicos não participaram da análise de pacientes com diagnóstico de LRA.

Para investigar se a CysC é capaz de prever o diagnóstico de LRA mais precoce que a Cr, é imprescindível a avaliação diária e estratificada dos biomarcadores. Tal descrição representa o meio mais fidedigno de avaliar, comparar os resultados para, assim, determinar se houve aumento precoce ou não. Os trabalhos de Soto *et al.* (27) e o de Koyner *et al.* (30) demonstraram um maior cuidado e atenção nesse quesito. Apesar de avaliarem cenários distintos, esses autores foram criteriosos na tentativa de captar as alterações

momentâneas dos valores da CysC e, por isso, o tempo de acompanhamento foi maior. Outros trabalhos, como o de Haase *et al.* (31), não buscaram acompanhar as curvas de ascensão ou declínio do biomarcador.

A observação dos critérios para definir LRA utilizado por cada estudo demonstra uma falta de uniformidade. Há uma relação íntima entre o *RIFLE* e o *AKIN*, contudo existem diferenças entre cada escala e, a partir do momento que os estudos utilizam meios distintos de diagnosticar LRA, a comparação entre eles se torna prejudicada. Dos 14 trabalhos descritos nessa revisão, seis estudos (12, 25, 29, 31, 35, 36) utilizaram o *AKIN*; cinco (24, 26, 28, 33, 34) usaram o *RIFLE*; um trabalho (27) levou em conta os dois critérios; um estudo (30) definiu LRA como aumento da sCr basal > 25% ou necessidade de TSR em 72 horas de pós-operatório; e o último (32) definiu LRA como aumento \geq a 50% da sCr após 72 horas da cirurgia.

Ainda observando a parte técnica de cada trabalho, nota-se que o ponto de corte da CysC utilizado para definir LRA foi extremamente variável. Na verdade, os únicos trabalhos que empregaram o mesmo *cut off* foram os de Herget-Rosenthal (24) e o de Nejat (12), onde LRA foi definida com um aumento maior de 50% do valor basal de sCysC. Além disso, dos sete trabalhos que usaram a uCysC, apenas quatro (26, 27, 30, 36) corrigiram os valores de acordo com a uCr. Esse passo é crucial para uniformização dos valores absolutos da uCysC, ou seja, sem a correção de acordo com uCr não é possível compreender a função renal do paciente no momento da coleta.

Mais uma característica acerca de todos os trabalhos que precisa ser pontuada envolve a falta de informação acerca do Cr basal (anterior ao acompanhamento) dos pacientes incluídos. Para obter este dado, alguns estudos usaram, de maneira aleatória, o menor valor de Cr durante o acompanhamento como se fosse o status pré-admissão. Há estudos que utilizaram a equação derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) para estimar a TFG prévia. Outros trabalhos aproveitaram dados de exames realizados anteriormente. Dessa forma, percebe-se que se ocorre algum erro na determinação do valor de Cr basal, a análise final poderá estar

comprometida, pois o ponto de partida para definir se há ou não LRA depende desse valor basal.

A avaliação dos resultados finais dos 14 trabalhos evidencia que apenas 7 obtiveram resultado positivo, ou seja, sete estudos demonstraram que a CysC foi capaz de diagnosticar LRA mais precoce que a Cr. A análise mais profunda permite concluir que a CysC sérica foi superior a urinária. Este dado também foi observado em um estudo (27) que avaliou os dois tipos de amostras.

Por fim, pode-se concluir que os trabalhos acerca da CysC no contexto de biomarcador precoce e diagnóstico de LRA são bastante heterogêneos. A população estudada, o tipo de insulto renal, característica do acompanhamento, tipo de amostra (sangue ou urina), critérios de LRA, ponto de corte da CysC para diagnosticar LRA, são algumas variáveis que exemplificam a tamanha diversidade entre os estudos. Esse aspecto é importante para entender os diferentes resultados e conclusões observados. Assim, a definição de critérios sólidos ou padrões são necessários para avaliar o desempenho dos biomarcadores.

VII. Conclusão

- 1) Os trabalhos acerca da CysC no contexto de biomarcador precoce e diagnóstico de LRA são bastante heterogêneos.
- 2) É necessário padronizar variáveis como: ponto de corte da CysC (sérica e urinária) para diagnosticar LRA, a fim de evitar vieses em estudos posteriores.
- 3) É necessário a correção dos valores de CysC urinária com a Cr urinária para melhor definição da função renal no momento da coleta.
- 4) É necessário acompanhamento mais detalhado (diário) dos valores dos biomarcadores para melhor definir suas alterações.
- 5) De 14 trabalhos analisados, apenas 7 estudos obtiveram resultados positivos.
- 6) A CysC sérica é superior à urinária na condição de diagnosticar LRA precoce.

VIII. Summary

THE CYSTATIN C AS AN EARLY AND DIAGNOSTIC BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY.

Background: The acute kidney injury (AKI) is a common and important problem in medical practice. AKI is characterized by the abrupt failure of renal function in a short space of time, hours or days, where the glomerular filtration rate falls rapidly causing systemic disturbances, such as metabolic acidosis and hyperkalemia. The diagnosis of AKI is late and so the challenge is in detecting injury in time to start an effective interventional therapy. It is in this context that the biomarkers become a plausible option to replace the current markers of kidney injury. **Objective:** Evaluate the ability of Cystatin C (CysC) in early diagnosis of AKI. **Methods:** Review of literature through the main global bank, the PubMed. The data of this review were obtained from systematic reviews, meta-analyses and original studies. **Results:** The total of articles whose primary outcome focused on early detection and diagnosis of AKI by CysC were 14 articles. When analyzing these articles appeared four different scenarios where this biomarker was tested: 1) intensive care unit (ICU); 2) emergency unit (EU); 3) after use of radiological contrast; 4) cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Each study is discussed individually highlighting the most important aspects. **Discussion:** In the sphere of the scenarios discussed in this review, it's notable that there is great heterogeneity among the sample of each work. Stand out difference between the ages, comorbidities, presence or absence of renal disease, type of renal insult, etc. The big difference these parameters illustrates the difficulty in comparing the results, and perhaps the inability to extrapolate these findings to practical reality. Seven studies demonstrated that CysC was able to diagnose AKI earlier than Cr. **Conclusions:** Articles on the CysC in the context of biomarker and early diagnosis of AKI are quite heterogeneous. Fourteen studies analyzed, only seven studies were positive.

Key words: 1. Acute renal failure; 2. Glomerular Filtration Rate; 3. Cystatin C

IX. Referências Bibliográficas

1. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;417–30
2. McIlroy DR, Wagener G LH. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology*. 2010 Apr; 112(4):998 – 1004.
3. Hoste E a J, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. 2008 Apr; 36(4 Suppl):S146–51.
4. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2011 Jul;16 Suppl 1(May):S22–30.
5. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld a BJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2006 Sep;26(3):245–53.
6. Cala K. Biomarkers of acute kidney injury: early recognition and timely intervention is a need of the hour. *Minerva Anestesiologica*. 2010;76(October):776–7.
7. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2008 Apr; 13(2):91–8.
8. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 Mar;3(2):348–54.
9. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood purification*. 2010 Jan; 29(4):357–65.
10. Yap SC LH. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction New Concepts and Experimental Evidence. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1139–48.

11. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002 May; 39(5):930–6.
12. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Oct; 25(10):3283–9.
13. Hollmen M. Diagnostic test for early detection of acute kidney injury. *Expert review of molecular diagnostics*. 2011 Jul;11(6):553–5.
14. Desegher A, Reynvoet E, Blot S. Outcome of patients treated with renal replacement therapy for acute kidney injury. *Crit Care* 2006; 10(Suppl 1):P296
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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: R204–12.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11:R31.
17. Berl T: American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1886 –903
18. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat. Clin. Pract. Nephrol*. 2006; 2: 364–77
19. Liangos O, Wald R, O’Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1: 43–51.

20. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–18.
21. Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. The American Association for Thoracic Surgery.* 2012 Mar; 143(3):676–81.
22. Xue JL, Daniels F, Star R a, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris B a, *et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2006 May; 17(4):1135–42.
23. Hoste E a J, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England).* 2006 Jan; 10(3):R73.
24. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin. *Kidney International.* 2004;66:1115–22.
25. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, *et al.* Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Critical care (London, England).* 2010 Jan;14(3):R85.
26. Royakkers A a NM, Korevaar JC, van Suijlen JDE, Hofstra LS, Kuiper M a, Spronk PE, *et al.* Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive care medicine.* 2011 Mar; 37(3):493–501.
27. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, *et al.* Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2010 Oct; 5(10):1745–54.

28. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan 17; 59(3):246–55.
29. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010 May 18;121(19):2117–22.
30. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Kasza KE, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. 2009;74(8):1059–69.
31. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *The Annals of thoracic surgery* [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 2009 Jul [cited 2012 Dec 13];88(1):124–30.
32. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV JB. Comparative Analysis of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2009;14(6):423–31.
33. Ristikankare A, Pöyhiä R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hämmäinen P, Salmenperä M, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *The Annals of thoracic surgery*. Elsevier Inc.; 2010 Mar; 89(3):689–94.
34. Che M, Xie B, Xue S, Dai H, Qian J, Ni Z, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron. Clinical practice*. 2010 Jan; 115(1):c66–72.

35. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, Mazer CD, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2010 Aug; 5(8):1373–9.

36. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2011 Jan; 39(1):38–43.