

ORESTE ANGELO FERRA NETO

**AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR PRECOCE DE  
LESÃO RENAL AGUDA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA COM USO DE CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

CAMPO GRANDE

2013

ORESTE ANGELO FERRA NETO

**AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR PRECOCE DE  
LESÃO RENAL AGUDA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA COM USO DE CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação da Prof.<sup>a</sup> Dra. Carmen Silvia Martinbianco de Figueiredo  
Área de Concentração: Saúde e Sociedade

CAMPO GRANDE

2013

ORESTE ANGELO FERRA NETO

**AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR PRECOCE DE  
LESÃO RENAL AGUDA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA COM USO DE CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

RESULTADO: \_\_\_\_\_

Campo Grande, MS, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013

BANCA EXAMINADORA:

\_\_\_\_\_  
Carmen Silvia Martinbianco de Figueiredo, Doutora (UFMS)

\_\_\_\_\_  
Lourdes Zélia Zanoni Cônsolo, Doutora (UFMS)

\_\_\_\_\_  
Olberes Vitor Braga de Andrade, Doutor (Santa Casa de São Paulo)

## AGRADECIMENTOS

- À **Prof.<sup>a</sup> Dra. Carmen Silvia Martinbianco de Figueiredo**, pela sua orientação na elaboração desta pesquisa.
- Ao **Prof. Dr. Olberes Vitor Braga de Andrade**, pela sua colaboração e conhecimento que contribuíram de sobremaneira para a elaboração desta pesquisa.
- À **Dra. Aparecida Afif e ao Dr. Marcus Vinícius Caldas**, responsáveis pela realização das cirurgias cardíacas pediátricas na Santa Casa de Campo Grande.
- Ao **Dr. Tatsuya Sakuma**, que de imediato se propôs a ajudar nos envios das amostras coletadas para o laboratório de apoio onde foram realizadas as dosagens de cistatina C.
- A toda equipe de **médicos intensivistas pediátricos do CTI-5**, responsáveis pelo pós-operatório dos pacientes, que aqui agradeço na pessoa da **Dra. Silvia Yonamine**.
- A toda equipe de **enfermagem do CTI-5**, responsável pela coleta dos exames no pós-operatório, que sem isso, nada teria acontecido, que aqui agradeço na pessoa da **Enf. Aparecida Batista**.
- A equipe de **bioquímicos** do laboratório AFIP, responsáveis pelas dosagens da creatinina.
- A toda equipe de **enfermagem do 6º B** pelos cuidados dos pacientes no pré-operatório e após a alta do CTI-5.
  
- *Em especial a **minha família**, pelo apoio em todos os momentos de minha vida pessoal e profissional. E minha esposa **Flávia** e meu filho **Vinícius** que são a razão de minha vida e estímulo para crescer.*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Alteração na taxa de filtração glomerular durante as fases de lesão renal aguda.....	17
Figura 2 -	Fisiologia da Perfusão.....	20
Figura 3 -	Resposta inflamatória sistêmica na CEC .....	21
Figura 4 -	Distribuição quanto ao sexo e a condição sem lesão renal aguda ou com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	34
Figura 5 -	Distribuição quanto ao escore pRIFLE, dos pacientes com LRA submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012, n=4 .....	38
Figura 6 -	Dispersão entre Cistatina e Creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	44
Figura 7 -	Dispersão entre clearance de cistatina e clearance de creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	45

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Estatística descritiva da idade (meses), estatura (cm) e peso (kg) e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 ..... 33
- Tabela 2 - Distribuição das cardiopatias congênitas em acianogênicas e cianogênicas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012, n=21 ..... 35
- Tabela 3 - Distribuição entre cardiopatia congênita acianogênica e cianogênica e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 ..... 35
- Tabela 4 - Débito urinário e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 ..... 36
- Tabela 5 - Distribuição entre o escore de risco RACHS-1 e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 ..... 37
- Tabela 6 - Estatística descritiva das variáveis do intraoperatório e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012..... 39
- Tabela 7 - Valores absolutos da concentração sérica de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em

	pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012.....	40
Tabela 8 -	Porcentagem da variação da creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	40
Tabela 9 -	Valores do clearance de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	41
Tabela 10 -	Variação do clearance de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	41
Tabela 11 -	Valores absolutos da concentração sérica de cistatina C e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012.....	42
Tabela 12 -	Variação da cistatina C e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012.....	42
Tabela 13 -	Valores do clearance de cistatina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	43

Tabela 14 -	Variação do clearance de cistatina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	43
Tabela 15 -	Correlação entre cistatina C e creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	44
Tabela 16 -	Correlação entre clearance de cistatina e clearance de creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012 .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD: Átrio direito

ADQI: *Acute Dialysis Quality Initiative Group*

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*

Ao: Aorta

AP: Artéria pulmonar

CEC: Circulação extracorpórea

CIA: Comunicação interatrial

CIV: Comunicação interventricular

cm: Centímetros

CoAo: Coarctação de aorta

DSAV: Defeito do septo atrioventricular

DSAVT: Defeito do septo atrioventricular total

FENa: Fração de excreção de sódio

IDMS: Espectrometria isotópica de diluição de massa

IRA: Insuficiência renal aguda

Kda: Kilodalton

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

kg: Quilograma

KIM-1: *Kidney Injury Molecule-1*

L-FABP: *Liver-type fatty acid binding proteins*

LRA: Lesão renal aguda

Mi: Mitral

min.: Minutos

NGAL: *Neutrophil gelatinase associated lipocalin*

PAM: Pressão arterial média

PCA: Persistência do canal arterial

pRIFLE: Risco, Injúria, Falência, Perda e Doença Renal Estágio Final (modificado para a faixa etária pediátrica)

RACHS-1: *The Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery*

RIFLE: Risco, Injúria, Falência, Perda e Doença Renal Estágio Final

T4F: Tetralogia de Fallot

TGF: Taxa de filtração glomerular

TRIBE-AKI: *Translational Research Investigating Biomaker End points in Acute Kidney Injury*

TU: Tumor

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

## RESUMO

A lesão renal aguda (LRA), continua a representar um problema muito comum e potencialmente devastador em crianças e adultos criticamente enfermos. A LRA desenvolve-se em cerca de 5-30% das crianças submetidas à cirurgia cardíaca e está associada a uma mortalidade superior a 50% dos casos. No presente estudo, foi realizada a avaliação da cistatina C, para diagnóstico precoce de LRA, em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca, com uso de circulação extracorpórea, comparando com os marcadores da prática clínica, como a creatinina e seu clearance estimado através da fórmula de Schwartz. Para a definição de LRA, foi utilizado o critério de pRIFLE. As dosagens de creatinina e cistatina C foram realizadas nos tempos 0 (pré-operatório), 12 e 24 horas. Participaram do estudo 21 pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (71,4%). A incidência de LRA foi de 19% (n=4), com 3 pacientes apresentando estágio R e um paciente com estágio I. Nota-se que os pacientes com LRA possuíam menor idade, peso e estatura. Quanto ao escore de risco RACHS-1, os pacientes com LRA, apresentaram categorias 2 ou 3. Quanto as variáveis intraoperatórias, tempo cirúrgico, tempo de clampeamento de aorta e tempo de CEC, não tivemos diferenças com significância estatística entre eles. Foi observado um aumento da creatinina, principalmente no tempo 12 horas no grupo com LRA, mas sem significância estatística, com consequente redução no clearance de creatinina, no mesmo período, também sem significado estatístico. Tal fato não foi observado nas dosagens de cistatina C. O presente estudo não mostrou superioridade da cistatina C em relação à creatinina, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea.

**Palavras-chave: cistatina C, lesão renal aguda, pRIFLE, criança, circulação extracorpórea**

## ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI), known as acute renal failure (ARF) remains a very common problem and potentially devastating in critically ill children and adults. AKI develops in about 5-30% of children undergoing cardiac surgery and is associated with a mortality rate of over 50% of cases. The present study was an evaluation of the cystatin C for early diagnostic of AKI in pediatric patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass compared with the markers of the clinical practice, such as creatinine and its clearance estimated by the Schwartz's formula. For the AKI definition, it was used the pRIFLE criteria. The creatinine and cystatin C dosages were performed on time 0 (preoperative), 12 and 24 hours. The participants of the study were 21 patients. Most patients were female (71,4 %). The AKI incidence was 19% (n = 4), with 3 patients presenting the stage R and one patient with the stage I. It was observed that the patients with AKI were younger, with lower weight and height. As for the RACHS - 1 risk score, patients with AKI presented categories 2 or 3. As for the intraoperative variables, surgery time, aortic clamping time and CPB time, there were no differences with statistical significance among them. It was observed an increase in the creatinine, especially in time 12 hours in the group with AKI, but without statistical significance. This increase resulted in a decrease of the creatinine clearance during the same period, also without statistical significance. This fact was not observed for the cystatin C dosages. The present study showed no superiority of the cystatin C when compared to creatinine, in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Keywords: cystatin C, acute kidney injury, pRIFLE, children, cardiopulmonary bypass**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	17
<b>2.1. Lesão Renal Aguda na Infância após Cirurgia Cardíaca</b> .....	17
<b>2.2. Circulação extracorpórea</b> .....	19
<b>2.2. Biomarcadores de Lesão Renal</b> .....	21
<b>2.2.1. Creatinina</b> .....	21
<b>2.2.2. Uréia</b> .....	23
<b>2.2.3. Fração de Excreção de Sódio</b> .....	23
<b>2.2.4. Cistatina C</b> .....	24
<b>2.2.5. Outros Biomarcadores</b> .....	25
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	27
<b>3.1. Objetivo Geral</b> .....	27
<b>3.2. Objetivos Específicos</b> .....	27
<b>4. MATERIAL E CASUÍSTICA</b> .....	28
<b>5. RESULTADOS</b> .....	32
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	46
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	53
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54
<b>APÊNDICES</b> .....	63
<b>APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	64
<b>APÊNDICE II – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS</b> .....	66
<b>ANEXOS</b> .....	67
<b>ANEXO I – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> ....	68

## 1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA), conhecida como insuficiência renal aguda (IRA), continua a representar um problema muito comum e potencialmente devastador em crianças e adultos criticamente enfermos<sup>1-6</sup>. A lesão renal aguda desenvolve-se em cerca de 5-30% das crianças submetidas à cirurgia cardíaca e está associada a uma mortalidade superior a 50% dos casos<sup>7-9</sup> e nos casos que necessitam de diálise a mortalidade aumenta além de 60%<sup>10</sup>, chegando a índices próximos a 80%<sup>11</sup>.

A incidência de lesão renal aguda em crianças difere em diversos trabalhos, sendo influenciada pelos critérios de definição, bem como da população e faixa etária analisada<sup>4</sup>. Os vários critérios utilizados, anteriormente, eram diretamente relacionados ao aumento da creatinina sérica, entre eles aumento de 50% ou 100% em relação a creatinina basal; o aumento absoluto de 0,5 mg/dl da creatinina basal; diminuição do débito urinário, menor 0,5 ml/kg/h por mais de 6 horas, entre outros, o que dificultava uma uniformização na análise desses dados.

O critério de RIFLE ganhou atenção significativa quando proposto em 2004 pelo *Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI)*, como mais adequado para a definição de LRA, sendo que sua validação ocorreu após ter sido demonstrado ser uma ferramenta relevante para o diagnóstico e monitoramento da severidade e progressão da LRA, em várias situações inclusive após cirurgia cardíaca<sup>10,12</sup>.

Os estágios de risco, injúria, falência, perda renal e doença renal terminal, são representados pelo acrônimo RIFLE. Foi modificado para faixa etária pediátrica – pRIFLE, onde:

- R= Risco de disfunção, com clearance estimado (fórmula de Schwartz atualizada:  $k \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina plasmática}$ , onde  $k$  é igual a 0,413)<sup>13,14</sup> reduzido em 25% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 8 horas;
- I= Injúria renal, com clearance estimado reduzido em 50% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 16 horas;
- F= Falência renal, com clearance estimado reduzido em 75% ou < 35 ml/min/1,75 m<sup>2</sup>, ou débito urinário < 0,3 ml/kg/h ou anúria por 12 horas;
- L= Perda renal, falência persistente por mais de 4 semanas; e
- E= Doença renal terminal, falência persistente por mais de 3 meses;

O critério de pRIFLE, em casos de pós-operatório de cirurgia cardíaca foi validado<sup>15</sup> e sua severidade foi associada com aumento da taxa de mortalidade nos primeiros 90 dias de pós-operatório, além do aumento de dias de internação em unidades de terapia intensiva, e dos custos hospitalares<sup>16</sup>. O critério também se mostrou mais sensível para a população pediátrica maior na detecção da LRA, quando comparado ao critério proposto em 2006 pela *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*<sup>17,18</sup>, onde definiu LRA em três estágios:

- estágio 1 – aumento  $\geq 0,3$  mg/dl, ou aumento de mais de 150-200% da creatinina basal, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por mais de 6 horas;
- estágio 2 - aumento de mais de 200-300% da creatinina basal, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por mais de 12 horas;
- estágio 3 - aumento de mais de 300% da creatinina basal, ou aumento da creatinina para  $\geq 4$  mg/dl com aumento de 0,5 mg/dl, ou diminuição do débito urinário  $< 0,3$  ml/kg/h por mais de 24 horas, ou anúria por 12 horas)<sup>12,19,20</sup>.

Mais recentemente, em 2012, foi publicado o *guideline* para a prática clínica *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, para lesão renal aguda, em crianças e adultos, com uma especificidade maior, onde definiu os seguintes critérios para os estágios de LRA:

- estágio 1 – aumento de 1,5-1,9 vezes a creatinina basal, aumento  $\geq 0,3$  mg/dl, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por 6 a 12 horas;
- estágio 2 – aumento de 2-2,9 vezes a creatinina basal, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por mais de 12 horas;
- estágio 3 – aumento de 3 vezes a creatinina basal, ou aumento da creatinina para  $\geq 4$  mg/dl, ou início da terapia dialítica, ou em pacientes menores de 18 anos, o clearance de creatinina estimado  $< 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou diminuição do débito urinário  $< 0,3$  ml/kg/h por mais de 24 horas, ou anúria por 12 horas ou mais)<sup>21</sup>.

Semelhantes aos estágios Risco, Injúria e Falência renal do critério de pRIFLE, permitindo assim o reconhecimento precoce do paciente em risco de desenvolvimento

de lesão renal, possibilitando a realização de medidas para minimizar ou impedir a progressão do dano renal <sup>22</sup>.

Em 1984, Schwartz definiu o clearance de creatinina estimado, em ml/min/1,73m<sup>2</sup>, pela fórmula<sup>23</sup>:

$$\text{TFG (Taxa de Filtração Glomerular)} = (k \times \text{estatura}) / \text{creatinina sérica}$$

Onde a estatura do paciente em centímetros e a creatinina sérica em mg/dl, e as constantes (k):

- 0,34 para recém-nascidos pré-termos menores de 1 ano de vida,
- 0,45 para recém-nascidos de termo,
- 0,55 para crianças e adolescentes do sexo feminino e
- 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

Devido à falta de padronização dos métodos para a dosagem de creatinina, enzimático ou Jaffé, para o uso da fórmula para a estimar a taxa de filtração glomerular dificultava a comparação entre os estudos realizados. Este problema foi parcialmente resolvido, com a padronização internacional das análises da creatinina através da espectrometria isotópica de diluição de massa (IDMS)<sup>24</sup>. Em 2009, Schwartz *et al* adaptaram a antiga fórmula para o uso de uma constante única, 0,413<sup>13</sup>, e validada também por De Souza *et al* em 2012<sup>14</sup>.

A lesão renal inicia-se de forma insidiosa, e vários eventos fisiopatológicos ocorrem entre o insulto inicial e a manifestação clínica da LRA. Nos pacientes que são submetidos a cirurgia cardíaca, principalmente os que necessitam de circulação extracorpórea (CEC), diferentemente dos pacientes que desenvolvem LRA secundária a outros fatores, como por exemplo a sepse, o tempo em que ocorre o insulto é conhecido, e a partir de então pode-se monitorar e realizar medidas preventivas para evitar a progressão da lesão renal.

Os efeitos da CEC em crianças podem ser diferentes do que nos adultos, provavelmente devido à imaturidade renal, osmolaridade, eletrólitos, maior sobrecarga de volume, e a possibilidade de maior impacto da reação inflamatória sistêmica associada à CEC <sup>25</sup>.

A introdução da terapêutica precoce, no início do processo da injúria é a meta do tratamento, esperando assim uma redução na morbi-mortalidade, redução do período de internação e redução de custos ao sistema de saúde <sup>26</sup>.

Para se comparar a mortalidade intra-hospitalar por grupos de crianças submetidas à cirurgia cardíaca, foi criado um escore de risco preditor de mortalidade e tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado, definido em 2005, denominado RACHS-1 (*The Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery*)<sup>27,28</sup>, e aqui, será avaliado também como fator de risco para o desenvolvimento da LRA.

Os marcadores sanguíneos atualmente utilizados (creatinina e uréia) e os urinários (presença de cilindros, fração excreção de sódio) têm baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da lesão renal aguda <sup>29</sup>.

Na tentativa de superar esses problemas na avaliação do ritmo de filtração glomerular, várias pesquisas têm sido realizadas com o intuito de se encontrar um marcador sanguíneo capaz de detectar a redução da função renal, principalmente na fase inicial.

A cistatina C surgiu como um desses possíveis marcadores. É uma proteína de baixo peso molecular livremente filtrada pelo glomérulo, e não secretada pelos túbulos. Além de sofrer poucas influências de fatores extrarrenais, como sexo idade e massa muscular. Sendo por isso adequado para uso na população pediátrica.

Vários estudos tem sido proposto com o uso de cistatina C no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, com resultados promissores, evidenciando seu aumento nas primeiras 12 horas pós CEC, e sendo preditor da severidade da LRA.

A detecção precoce da lesão renal aguda, para o paciente crítico, trará um grande benefício, permitindo um tratamento mais preciso, como reajuste de drogas nefrotóxicas e prevenção de um dano renal mais severo <sup>30,31</sup>.

## 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 2.1. Lesão Renal Aguda na Infância após Cirurgia Cardíaca

Ao menos seis fatores contribuem para a lesão renal após cirurgia cardíaca: presença de toxinas endógenas e exógenas, fatores metabólicos, isquemia-reperfusão, ativação neuro-hormonal, inflamação e stress oxidativo.

A fisiopatologia da lesão renal aguda pode ser divididas em fases, como mostrado na figura 1<sup>32</sup>.

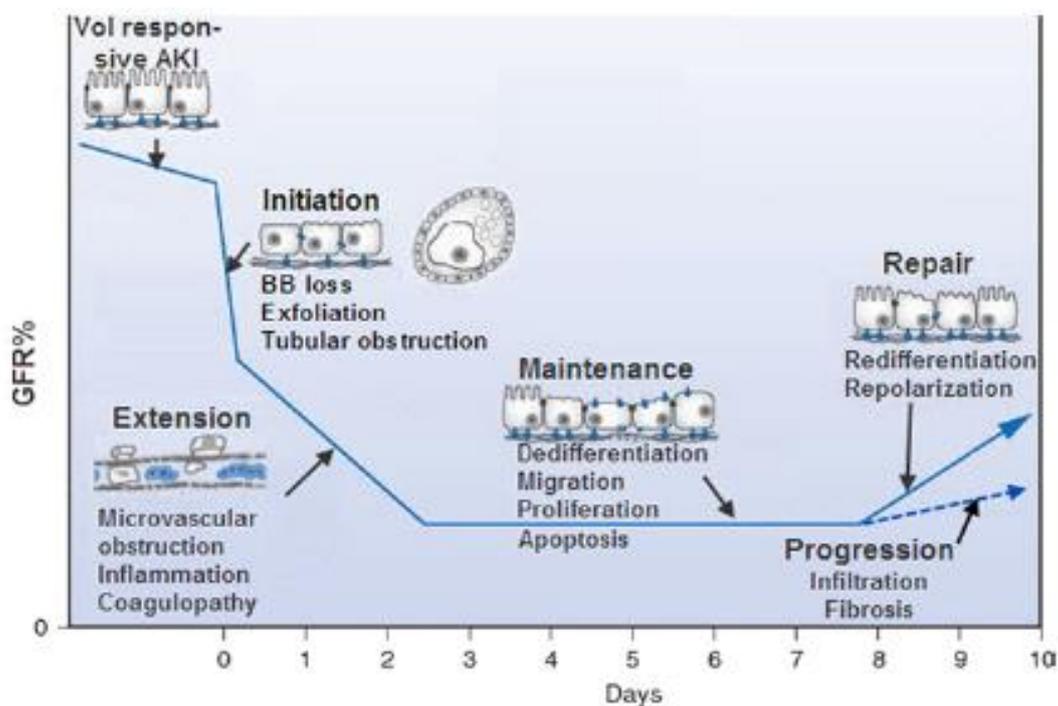


Figura 1 – Alteração na taxa de filtração glomerular durante as fases da lesão renal aguda (GARWOOD, 2010)

A primeira fase da lesão renal é a denominada volume-responsivo, anteriormente chamada de insuficiência renal pré-renal. Neste estágio não existe dano renal definitivo. Acontece diversos mecanismos adaptativos que permitem a reversibilidade total do processo.

Na maioria dos casos, é causada por uma redução, absoluta ou relativa, na perfusão renal, resultando em uma pequena redução na taxa de filtração glomerular, com aumento da concentração sérica de uréia e creatinina, frequentemente acompanhada de redução do débito urinário.

Os rins através de mecanismos intrínsecos, predominantemente na arteríola aferente, autorregulam o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, permitindo uma vasodilatação gradual da arteríola pré-glomerular e parcialmente do mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular, estabilizando a taxa de filtração glomerular e o fluido que chega até o néfron distal.

Simultaneamente a este mecanismo, os barorreceptores, no seio carotídeo, são estimulados, ativando o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e estimulando a liberação de vasopressina.

Com isso ocorre um aumento da reabsorção tubular renal, e uma vasoconstrição generalizada, que vai regular o sistema renina-angiotensina-aldosterona, normalizando a pressão arterial sistêmica.

Nesta fase, são ativados vários vasodilatadores intra e extrarrenais, diminuindo os efeitos da vasoconstrição renal, mantendo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.

Durante toda esta fase ocorre um balanço entre os mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação na manutenção do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular as custas de um aumento na reabsorção de água e uréia sob influência da vasopressina.

A persistência das anormalidades hemodinâmicas, ocorre uma queda na taxa de filtração glomerular iniciando a fase de iniciação, onde acontece o insulto inicial a célula do epitélio tubular renal, levando a perda da borda em escova da membrana com exfoliação celular para dentro do lúmen, gerando uma obstrução tubular.

Esta fase é seguida pela fase de extensão, onde são ativadas as células do endotélio vascular, resultando na estimulação das cascatas inflamatória, oxidativa e de coagulação. O que vai levar a uma obstrução microvascular piorando o ciclo de injúria e perda celular.

Na fase de manutenção ocorre uma estabilização da lesão e as células sofrem um processo de reparação, divisão e rediferenciação, que vão evoluir ou para a fase de recuperação ou para a fase de progressão da doença renal com proliferação e fibrose celular.

A análise do pós-operatório de cirurgia cardíaca, tem como vantagem, de ser um modelo onde se pode identificar o gatilho inicial da LRA, como no estudo, o uso da CEC.

## **2.2. Circulação extracorpórea**

A circulação extracorpórea, em um sentido mais amplo, compreende o conjunto de máquinas, aparelhos, circuitos e técnicas mediante as quais se substituem temporariamente, as funções do coração e dos pulmões, enquanto esses órgãos ficam excluídos da circulação. As funções de bombeamento do coração são desempenhadas por uma bomba mecânica e as funções dos pulmões são substituídas por um aparelho capaz de realizar as trocas gasosas com o sangue. Vários tubos plásticos unem os diversos componentes desse sistema entre si e ao paciente, constituindo a porção extracorpórea da circulação. Portanto, a oxigenação do sangue, o seu bombeamento e circulação, ocorrem externamente ao organismo do indivíduo<sup>33</sup>.

A fisiopatologia da LRA induzida pela circulação extracorpórea (CEC) é multifatorial, principalmente relacionada com a resposta inflamatória sistêmica e a hipoperfusão renal secundária ao procedimento<sup>12</sup>.

A hipoperfusão é determinada devido a necessidade da hemodiluição, e ao fluxo sanguíneo não pulsátil, levando a uma hipotensão arterial, com liberação de catecolaminas e levando a vasoconstrição, gerando um estado de acidose metabólica. O stress cirúrgico e o esvaziamento atrial resulta em uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, secundária a influência do sistema nervoso central. Ocorre um aumento da liberação de vasopressina resultando em retenção hídrica. O fluxo sanguíneo cortical renal é diminuído em favor do aumento do fluxo sanguíneo na região medular renal. A elevação da vasopressina permanece por 48 a 72 horas após a cirurgia, o que também leva a ativação do sistema renino-angiotensina, com um aumento na produção de aldosterona e da excreção de potássio<sup>34,35</sup> (Figura 2).

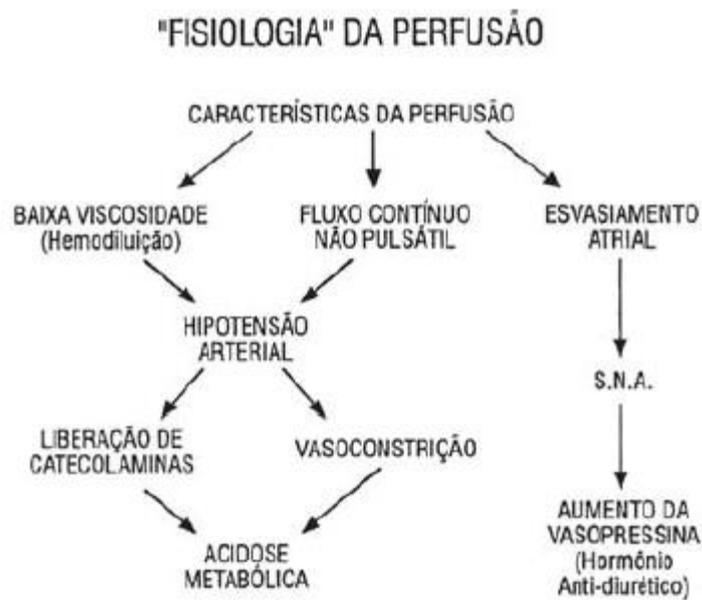


Figura 2 – Fisiologia da Perfusão (SOUZA, M. H.; ELIAS, D. O., 2006)

A CEC cria um estado hemodinâmico único com hipoperfusão, vários tipos de embolismo, e dissecação aórtica e arterial distal<sup>36</sup>. Estudos em pacientes com função renal normal no pré-operatório e submetidos à CEC, com longa duração, e que apresentam a pressão arterial média baixa durante o procedimento, estão associados com lesão renal no pós-operatório<sup>37</sup>.

Em relação ao embolismo, existe a possibilidade de deslocamento de placas ateroscleróticas, devido ao fluxo sanguíneo no local das cânulas (menos importante na população pediátrica), o deslocamento de vegetações, nos casos de endocardite, e a embolia gasosa, se o ar não for completamente removido antes do coração retornar a bater. Neste caso, o ar pode ser direcionado para uma variedade de locais, principalmente o cérebro, e circulação mesentérica e renal<sup>36</sup>.

A saída, do paciente, da CEC é outro ponto crítico, pois se a função miocárdica está debilitada, a pressão venosa aumenta, sem uma resposta correspondente do débito cardíaco e da pressão arterial, o resultado é baixo débito cardíaco. Esta situação produz um estado de hipoperfusão generalizada e isquemia renal. O ponto chave para minimizar esta etapa, é manter um adequado volume intravascular, infusão de inotrópicos e vasopressores<sup>36</sup>.

A reação inflamatória sistêmica induzida pela CEC também é multifatorial, a exposição do sangue do paciente a superfícies do circuito e do oxigenador, iniciam a ativação de elementos sanguíneos (Figura 3).

Essas proteínas ativadas pertencem ao sistema humoral amplificado, que reage aos estímulos locais, perpetua sua resposta e exacerba a resposta do organismo. Essa resposta inflamatória é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular, edema, febre, leucitose, hemólise, maior suscetibilidade a infecções e disfunção pulmonar e renal<sup>33,34</sup>.



Figura 3 – Resposta inflamatória sistêmica na CEC (SOUZA, M. H.; ELIAS, D. O., 2006)

Nos extremos de faixa etária (idosos e crianças) a resposta é caracterizada por uma síndrome de desconforto respiratório aguda, hipertensão pulmonar, anasarca, distúrbios de coagulação, disfunção miocárdica e instabilidade hemodinâmica, o que leva a um maior tempo de ventilação mecânica, necessidade maior de suporte inotrópico, disfunção renal, sangramento e trombose tardia<sup>34</sup>.

## **2.2. Biomarcadores de Lesão Renal**

### **2.2.1. Creatinina**

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina no músculo.

Ela pode variar enormemente de acordo com a idade, sexo, massa muscular, metabolismo muscular e estado de hidratação do paciente, além de que sua concentração sérica pode permanecer estável até a perda de aproximadamente 50% da função renal. Pode ainda superestimar o ritmo de filtração glomerular, devido à secreção tubular da mesma<sup>38</sup>. Em pacientes em estado de equilíbrio ou *steady-state* a creatinina dobra quando a taxa de filtração glomerular cai pela metade, mas isso não se reflete na injúria renal aguda, onde ocorre um estado de desequilíbrio (*non-steady*) em que três determinantes da concentração de creatinina (produção, volume de distribuição e eliminação renal) flutuam, determinando um atraso ainda maior na elevação da creatinina<sup>39</sup>.

Em pacientes graves, o balanço hídrico positivo acumulado diminui a sensibilidade da creatina como marcador de disfunção renal, devido ao aumento do volume de distribuição, determinando um menor aumento detectável nessa fase de desenvolvimento da LRA<sup>40</sup>. Em pacientes desnutridos, como grande parte dos pacientes cardiopatas, os níveis de creatinina são menores, levando a uma superestimação da taxa de filtração glomerular<sup>41</sup>.

A maioria dos métodos mais comumente usados para a determinação da creatinina, está baseada na reação de Jaffé, na qual a creatinina é tratada com uma solução de picrato para formar um complexo vermelho-alaranjado claro. Infelizmente, este procedimento simples está sujeito à interferência de várias substâncias – por exemplo: glicose, proteínas, acetoacetato, piruvato, ácido úrico, frutose e ácido ascórbico, bilirrubinas. A reação é sensível também a mudanças de temperatura e pH. A presença destes cromógenos provoca um aumento de até 20% acima do verdadeiro valor da creatinina. Por estes motivos o método é pouco sensível<sup>42,43</sup>.

Sua dosagem foi padronizada mundialmente através da espectrometria isotópica de massa (creatinina-IDMS), para minimizar suas variações, e a partir de 2009 com a atualização da fórmula de Schwartz<sup>13</sup>, utilizando uma constante única para o cálculo de seu clearance estimado.

### **2.2.2. Uréia**

A elevação da uréia também utilizada como marcador de função renal, nem sempre reflete a diminuição da taxa de filtração glomerular. Alguns fatores como terapia com corticoide, dieta rica em proteínas, insuficiência cardíaca descompensada podem elevar seu nível sérico, sem ter relação com a redução da taxa de filtração glomerular<sup>39</sup>.

### **2.2.3. Fração de Excreção de Sódio**

A fração de excreção de sódio (FENa), é calculada através das concentrações de sódio (Na) e creatinina (Cr) na urina e no plasma, pela fórmula:

$$FENa = ([U/P] Na)/([U/P] Cr) \times 100$$

Este valor permite distinguir entre LRA volume-responsiva, anteriormente denominada pré-renal, e LRA intrínseca.

Na primeira, devido a uma depleção de volume ou hipovolemia efetiva, levam uma resposta sistêmica, com liberação de agentes vasoativos, para manter uma perfusão adequada do cérebro e coração, reduzindo a perfusão renal, e consequentemente a taxa de filtração glomerular. Nessa situação as células tubulares estão preservadas e a reabsorção de solutos e água é máxima, portanto a FENa < 1%<sup>23</sup>.

Na segunda, a persistência das anormalidades hemodinâmicas, levam a uma vasoconstrição persistente e hipóxia da região medular renal, e originam uma injúria tubular, com necrose dessas células, que se desprendem do citoesqueleto levando a uma obstrução tubular e redução da taxa de filtração glomerular, nesses casos a FENa é > 2%<sup>23</sup>.

No entanto, sua avaliação no pós-operatório de cirurgia cardíaca fica prejudicada devido ao uso rotineiro de furosemida, que aumenta a FENa.

#### **2.2.4. Cistatina C**

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13 Kda)<sup>39,44,45</sup>, pertencente à família das cistatinas tipo 2, caracterizada pela presença de duas pontes dissulfídicas em sua estrutura molecular. O nome cistatina foi proposto pela primeira vez em 1981 por Allan J. Barrett que descreveu uma pequena proteína isolada de ovos de galinha, que demonstrou habilidade em inibir a atividade da cisteína proteinase no lisossomo. É codificada pelo gene CST3, e é produzida em todas as células nucleadas do organismo.

Esquemáticamente as funções da cistatina C podem ser agrupadas em quatro categorias principais:

1. inibição direta de cisteína peptidases endógenas ou exógenas,
2. modulação do sistema imune,
3. atividades antibacterianas e antivirais, não relacionadas à inibição da cisteína peptidase,
4. resposta à injúria cerebral.

Está presente em todos os fluidos corporais sendo mais abundante no líquido cefalorraquidiano, líquido seminal, leite, fluido sinovial, saliva, lágrima, urina e no plasma.

É livremente filtrada pelos glomérulos e catabolizada no túbulo proximal. Aumento nos valores plasmáticos de cistatina C refletem a redução do ritmo de filtração glomerular, já que seu metabolismo é basicamente no rim, no túbulo renal proximal, não ocorrendo secreção renal ou extrarrenal<sup>39,45</sup>. Sua concentração sérica é independente de fatores extras renais, tais como massa muscular, idade e sexo, ao contrário da creatinina, o que favorece seu uso na faixa etária pediátrica<sup>39,46,47</sup>. Nos pacientes desnutridos também não se observou alteração nos níveis de cistatina C<sup>41</sup>. Também sua produção não se altera nas doenças inflamatórias<sup>41</sup>. Atualmente é dosada por imunoenaios automatizados utilizando a técnica de nefelometria sendo bastante estável. O armazenamento de amostras de plasma, em diferentes condições não alteram a cistatina C de forma significativa, e esta pode se manter estável por até seis meses se congelada a – 80°C<sup>45</sup>.

Segundo Mussap e Plebani, autores de um grande estudo sobre esta proteína<sup>42</sup>, mostraram que, a cistatina C não substitui a creatinina como marcador em

todos os pacientes com doença renal, mas tem grande valor na detecção da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) em seus estágios iniciais, pois uma discreta alteração na TFG é correlacionada com uma significativa elevação dos níveis de cistatina C. Na população pediátrica, onde a creatinina é mais influenciada por fatores extrarrenais, a medida da cistatina C é mais adequada. Diversos estudos foram realizados para estabelecer um intervalo de referência para a população pediátrica<sup>48,49,50</sup>.

Para o cálculo do clearance de cistatina, existem cerca de seis fórmulas, mas duas delas, a de Le Bricon, 2000<sup>51</sup> e a de Grubb-Larsson, 2005<sup>52</sup> podem ser utilizadas com segurança na população pediátrica, pois não apresentam diferenças significativas, quando comparadas ao clearance de inulina, e as duas fórmulas, as quais utilizam a creatinina e a cistatina C simultaneamente<sup>53</sup>. Apesar de possuírem cálculos complexos, podem ser utilizadas na prática diária com o auxílio de computadores.

### **2.2.5. Outros Biomarcadores**

Um biomarcador ideal deve ser obtido de forma não invasiva e ser fácil de ser dosado, além do mais deve predizer a injúria renal antes do dano histológico estabelecido.

- *Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL): Sua expressão aumenta em presença de inflamação e injúria epitelial, em pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, tem seu aumento nas primeiras 2 horas após CEC. Seu custo limita o uso<sup>54</sup>.
- Interleucina-18: citocina pró-inflamatória originada das células tubulares proximais. É detectado na urina após insulto isquêmico. Seu valor em pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC é inconsistente<sup>54</sup>.
- *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1): é uma proteína transmembrana expressa no túbulo contorcido proximal em resposta a lesão renal isquêmica ou tóxica. Após CEC, aumenta após 2 horas<sup>54</sup>.

- *Liver-type fatty acid binding proteins* (L-FABP): é expressa nos túbulos proximais, e filtrada pelo glomérulo, mas reabsorvida pelas células epiteliais do túbulo proximal. Aumenta após 4 horas da CEC na urina e no sangue após 12 horas, utilizado apenas de forma experimental<sup>54</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar a cistatina C como marcador precoce de lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica e uso de circulação extracorpórea.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

1. Medir as concentrações séricas de creatinina e cistatina C no pré e pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea.
2. Correlacionar o tempo de cirurgia, o tempo de CEC, o tempo de clampeamento de aorta, e o escore RACHS-1, com o desenvolvimento de LRA
3. Correlacionar a variação da cistatina C e variação de creatinina, a alteração do clearance de creatinina estimado, calculado pela fórmula de Schwartz, com o clearance de cistatina C, calculado pela fórmula de Grubb-Larson, e ambos com o escore pRIFLE para disfunção renal aguda.

#### **4. MATERIAL E CASUÍSTICA**

Este estudo foi realizado mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) sob o protocolo número 1911 CAEE 0003.0.049.049-11 (Anexo I).

Foi ainda autorizado pela Direção Técnica da Associação Beneficente de Campo Grande, Santa Casa e pela equipe cirúrgica responsável pelos pacientes.

Todos os responsáveis pelos participantes do estudo foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e deram sua anuência através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice I).

Foi realizado um estudo prospectivo, observacional, descritivo e não randomizado, com 21 pacientes sob a responsabilidade da equipe de cirurgia cardíaca pediátrica da Associação Beneficente de Campo Grande, Santa Casa, submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea (CEC), no período de julho de 2011 a junho de 2012.

Os critérios de inclusão no estudo foram os pacientes com cardiopatia congênitas cianogênica ou não, submetidos à cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea em pacientes de 3 meses a 16 anos.

Foi determinado como faixa etária inicial acima de 3 meses, porque pacientes menores de 3 meses possuem características próprias quanto a função renal, sendo considerado como normal, clearance de creatinina abaixo de 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em recém nascidos de termo, nas duas primeiras semanas de vida<sup>55</sup>, por exemplo.

Os critérios de exclusão do estudo foram: pacientes com disfunção renal prévia (clearance de creatinina < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aqueles que realizaram cateterismo cardíaco há menos de cinco dias do procedimento cirúrgico (devido à possibilidade deste desenvolver nefropatia induzida pelo contaste), indígenas, e pacientes que por algum motivo, não completaram a coleta dos exames em todos os tempos pretendidos.

Os dados dos pacientes foram registrados no instrumento de coleta de dados que continham dados de identificação, como número do atendimento hospitalar, nome completo, data de nascimento, idade em meses, sexo, peso em kg, estatura em centímetros, tipo de cardiopatia, escore de RACHS-1, tempo cirúrgico, tempo de CEC, tempo de clampeamento de aorta, valores de creatinina e cistatina nos tempos 0 (pré-

operatório), 12, e 24 horas após CEC, e somente a creatinina nos 48 e 72 horas, os valores do clearance de creatinina e cistatina em todos os tempos onde foram coletadas amostras, valores do débito urinário a cada 6 horas (Apêndice II).

De acordo com o escore de RACHS-1, um escore de risco preditor de mortalidade e tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (Quadro 1), os pacientes foram classificados de acordo com o procedimento a ser realizado.

Os pacientes selecionados foram submetidos à coleta de sangue no pré-operatório, após 12, 24, 48 e 72 horas da saída da CEC para a determinação das concentrações de creatinina e cistatina C. A partir dos resultados foram calculados os clearances de creatinina, através da fórmula de Schwartz atualizada, e de cistatina C, através da fórmula de Larson.

As amostras eram de sangue arterial, coletadas através da artéria utilizada para monitorização da pressão arterial média (PAM). Após a coleta o sangue era centrifugado, o soro separado dos elementos figurados. Parte do soro foi utilizado de imediato para realização da creatinina e o restante congelado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , até se completar as três coletas da cistatina C para envio ao laboratório de apoio, onde foi realizada a análise.

A dosagem da creatinina foi realizada através de método automatizado, pelo equipamento VITROS 5,1 FS (Johnson & Johnson®), com a técnica de Micro Slides, com valores calibrados para a referência IDMS (diluição isotópica em espectrometria de massa).

A dosagem da cistatina C foi realizada através do método automatizado de nefelometria, pelo equipamento BN II (Dade Behring/Siemens®). Esta técnica utiliza partículas de poliestireno carregada com anticorpos monoclonais específicos para a cistatina C humana, que ao se ligarem a cistatina C presente na amostra se aglutinam. A dispersão da luz é proporcional ao grau de aglutinação e, portanto, a concentração de cistatina C na amostra. A concentração final na amostra pode ser determinada através da comparação com uma amostra padrão de concentração conhecida, em diferentes diluições.

A avaliação da taxa de filtração glomerular, através do clearance de creatinina estimado pela nova fórmula de Schwartz, onde se utiliza uma constante única, para as dosagens de creatinina IDMS-padronizada. A constante utilizada foi 0,413, e a fórmula utilizada foi<sup>13</sup>:

Clearance creatinina estimado =  $0,413 \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Os resultados do clearance de creatinina foram expressos em ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea.

A avaliação da taxa de filtração glomerular, através do clearance de cistatina C, foi calculado através da fórmula de Grubb-Larson<sup>52</sup>:

Clearance de Cistatina C estimado =  $84,69 \times \text{cistatina C (mg/l)}^{-1,680}$

Para os menores de 14 anos, multiplica-se o resultado por 1,384, e os resultados foram expressos em ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea, e pacientes do sexo feminino, multiplica-se o resultado por 0,948.

A disfunção renal foi avaliada através do escore pRIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease*), onde:

- R= Risco de disfunção, com clearance estimado reduzido em 25% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 8 horas;
- I= Injúria renal, com clearance estimado reduzido em 50% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 16 horas;
- F= Falência renal, com clearance estimado reduzido em 75% ou < 35 ml/min/1,75 m<sup>2</sup>, ou débito urinário < 0,3 ml/kg/h ou anúria por 12 horas;
- L= Perda renal, falência persistente por mais de 4 semanas;
- E= Doença renal terminal, falência persistente por mais de 3 meses.

Foi caracterizada disfunção renal, como qualquer estágio de pRIFLE, independente do tempo, 12, 24, 48 ou 72 horas após CEC.

Para análise estatística foram utilizados os testes de *Mann Whitney* e teste de correlação de *Pearson*, e teste *Exato de Fischer* com 95% de confiabilidade, sendo utilizado o software BioEstat 5.3.

Quadro 1 – Descrição do escore de RACHS-1 em categorias de risco por procedimentos cirúrgicos

Categoria de Risco 1	Categoria de Risco 2	Categoria de Risco 3
<p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CIA</li> <li>- Aortopexia</li> <li>- PCA (&gt;30 dias)</li> <li>- CoAo (&gt;30 dias)</li> <li>- Drenagem anômala parcial de veias pulmonares</li> </ul>	<p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valvoplastia ou valvotomia Ao (&gt;30 dias)</li> <li>- Ressecção de estenose subaórtica</li> <li>- Valvoplastia ou valvotomia pulmonar</li> <li>- Infundibulectomia de VD</li> <li>- Ampliação do trato de saída pulmonar</li> <li>- Correção de fístula coronária</li> <li>- CIV</li> <li>- CIA <i>ostium primum</i></li> <li>- Debandagem pulmonar</li> <li>- Defeito septal inespecífico</li> <li>- T4F</li> <li>- Drenagem anômala total de veias pulmonares (&gt;30 dias)</li> <li>- Glenn</li> <li>- Anel vascular</li> <li>- Janela aorto-pulmonar</li> <li>- CoAo (&gt;30 dias)</li> <li>- Estenose AP</li> <li>- Transecção AP</li> <li>- Fechamento de átrio comum</li> <li>- Correção de <i>shunt</i> entre VE e AD</li> </ul>	<p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troca de valva aórtica</li> <li>- Procedimento de Ross</li> <li>- Ampliação da via de saída de VE com patch</li> <li>- Ventriculomiotomia</li> <li>- Aortoplastia</li> <li>- Valvoplastia ou valvotomia Mi</li> <li>- Valvectomy tricúspide</li> <li>- Reposicionamento da válvula tricúspide na anomalia de Ebstein</li> <li>- Correção de coronária anômala</li> <li>- Fechamento de valva semilunar Ao ou P</li> <li>- Conduto do VD para a AP</li> <li>- Conduto do VE para a AP</li> <li>- Correção de dupla via de VD</li> <li>- Fontan</li> <li>- Correção do DSAVT</li> <li>- Bandagem da AP</li> <li>- T4F com atresia pulmonar</li> <li>- <i>Cor triatriatum</i></li> <li>- Anastomose sistêmico-pulmonar</li> <li>- Jatene</li> <li>- Inversão atrial</li> <li>- CoAo + CIV</li> <li>- Excisão de TU cardíaco</li> </ul>
<p><b>Categoria de Risco 4</b></p> <p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valvoplastia ou valvotomia Ao (&lt;30 dias)</li> <li>- Konno</li> <li>- Aumento do DSAV em ventrículo único complexo</li> <li>- Drenagem anômala total de veias pulmonares (&lt;30 dias)</li> <li>- Septectomia atrial</li> <li>- Rastelli</li> <li>- Inversão atrial com fechamento de defeito septal ventricular</li> <li>- Inversão atrial com correção de estenose subpulmonar</li> <li>- Correção de <i>truncus arteriosus</i></li> <li>- Interrupção ou hipoplasia de arco aórtico com ou sem correção do defeito do septo interventricular</li> </ul>	<p><b>Categoria de Risco 5</b></p> <p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reposição de valva tricúspide para anomalia de Ebstein (&lt;30 dias)</li> <li>- <i>Truncus arteriosus</i> e interrupção do arco aórtico</li> </ul>	<p><b>Categoria de Risco 6</b></p> <p>Operação para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estágio 1 Norwood</li> <li>- Estágio 1 para correção de condições não hipoplásicas da síndrome do coração esquerdo</li> <li>- Dannus-Kaye-Stansel</li> </ul>

Fonte: Adaptado de NINA, R. V. A. H. *et al*, 2007<sup>27</sup>

## 5. RESULTADOS

Neste estudo participaram 21 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca na Santa Casa de Campo Grande/MS, com uso de circulação extracorpórea, no período entre julho de 2011 a junho de 2012.

Os pacientes foram incluídos conforme a ordem das cirurgias realizadas.

Inicialmente eram 37 pacientes, porém foram excluídos do estudo 16 pacientes:

- 1 por ser indígena,
- 2 por realização de cateterismo cardíaco prévio, no período de 5 dias antes do procedimento cirúrgico,
- 13 pacientes foram excluídos, por não conseguir completar as coletas de creatinina e cistatina C nos tempos pretendidos, por qualquer motivo.

Os resultados encontrados são expressos a seguir.

Tabela 1 – Estatística descritiva da idade (meses), estatura (cm) e peso (kg) e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Variáveis	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		p
	Média $\pm$ DP	Mediana	Média $\pm$ DP	Mediana	
Idade (meses)	42,94 $\pm$ 56,28	21,00	26,00 $\pm$ 27,95	18,00	0,47
Estatura (cm)	82,29 $\pm$ 31,86	79,00	74,50 $\pm$ 18,23	72,50	0,32
Peso (kg)	14,36 $\pm$ 12,37	10,50	9,83 $\pm$ 6,33	8,19	0,37

Nota: Teste Mann Whitney.

A tabela 1 mostra a estatística descritiva dos dois grupos quanto à idade, estatura e peso, foi realizada a média aritmética e mediana, pois os grupos possuem uma distribuição não-normal.

O grupo com lesão renal aguda possui indivíduos de menor idade, estatura e peso, mas sem diferença estatística quando comparado ao grupo sem LRA.

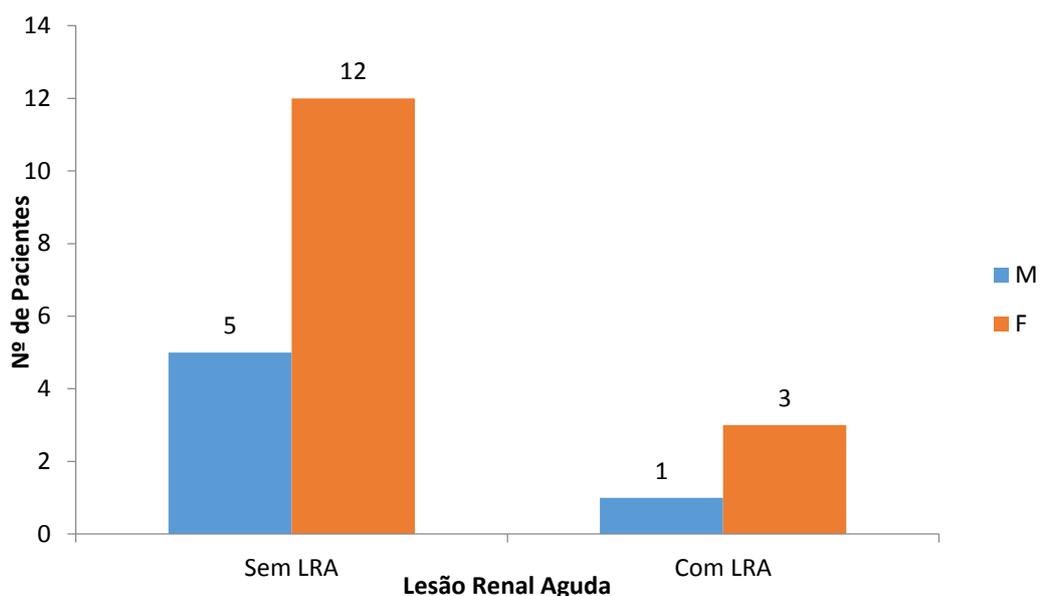


Figura 4 – Distribuição quanto ao sexo e a condição sem lesão renal aguda ou com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

A figura acima mostra que a maioria da população estudada era do sexo feminino (71,4%) e 28,6% do sexo masculino.

Esta proporção se manteve nos dois grupos, sem e com lesão renal aguda. No grupo sem LRA 70,5% eram do sexo feminino e 29,5% do sexo masculino. No grupo com LRA 75% eram do sexo feminino e 25% do sexo masculino.

As cardiopatias diagnosticadas estão listadas na tabela a seguir.

Tabela 2 – Distribuição das cardiopatias congênitas em acianogênicas e cianogênicas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012, n=21

<b>Acianogênicas (n=16)</b>		<b>Cianogênicas (n=5)</b>	
<b>Cardiopatía</b>	<b>n</b>	<b>Cardiopatía</b>	<b>n</b>
Comunicação interatrial	4	Tetralogia de Fallot	2
Comunicação interventricular	10	Estenose pulmonar	1
Defeito do septo atrioventricular	2	Atresia pulmonar	1
		Atresia tricúspide	1

Houve um predomínio de pacientes com cardiopatía congênita acianogênica (76,2%) em relação a cianogênica (23,8%).

A distribuição entre as cardiopatías e LRA estão evidenciadas na tabela seguinte.

Tabela 3 – Distribuição entre cardiopatía congênita acianogênica e cianogênica e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

<b>Cardiopatía</b>	<b>Sem LRA (n=17)</b>	<b>Com LRA (n=4)</b>	<b>p</b>
Acianogênica	14	2	0,22
Cianogênica	3	2	

Nota: Teste Exato de Fisher.

Tabela 4 – Débito urinário e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Débito Urinário (ml/kg/h)	Sem LRA					
	POI		1º PO		2º PO	
	Média+DP	Mediana	Média+DP	Mediana	Média+DP	Mediana
6 horas	8,32±4,38	6,50	3,03±1,43	2,97	2,95±4,38	2,77
12 horas	5,26±5,20	4,22	2,98±1,68	2,59	3,65±5,20	2,92
18 horas	2,05±1,42	1,85	3,23±1,92	3,06	3,30±1,42	2,78
24 horas	2,74±1,44	2,31	2,82±1,60	2,42	3,02±1,44	3,17

Débito Urinário (ml/kg/h)	Com LRA					
	POI		1º PO		2º PO	
	Média+DP	Mediana	Média+DP	Mediana	Média+DP	Mediana
6 horas	9,93±7,28	8,35	3,14±1,03	3,32	2,27±0,32	2,37
12 horas	4,81±3,22	3,62	2,32±0,97	2,57	3,28±0,54	3,33
18 horas	2,79±1,62	2,48	2,85±0,61	2,74	3,98±1,42	3,59
24 horas	2,17±1,65	1,93	2,42±0,86	2,51	3,22±0,56	3,16

	<i>p</i>		
	POI	1º PO	2º PO
6 horas	0,96	0,72	0,53
12 horas	0,85	0,59	0,65
18 horas	0,42	0,78	0,28
24 horas	0,59	0,68	1,00

Nota: Teste Mann Whitney.

O débito urinário é mais alto nas primeiras horas de pós-operatório devido a utilização de manitol, e em alguns casos, furosemida, durante o intraoperatório, sem diferença estatística entre os grupos.

Tabela 5 – Distribuição entre o escore de risco RACHS-1 e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

<b>RACHS-1</b>	<b>Sem LRA (n=17)</b>	<b>Com LRA (n=4)</b>
1	4	0
2	13	3
3	0	1

A tabela acima mostra a distribuição dos pacientes nos grupos sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda de acordo com o escore de gravidade RACHS-1. O escore de RACHS-1 é dividido em categorias de risco de 1 a 6, sendo que no presente estudo a categoria de risco máximo foi de 3.

No estudo foi encontrada a incidência de LRA em 19% dos casos (n=4), e a distribuição nos estágios do escore pRIFLE, está evidenciada na figura a seguir.

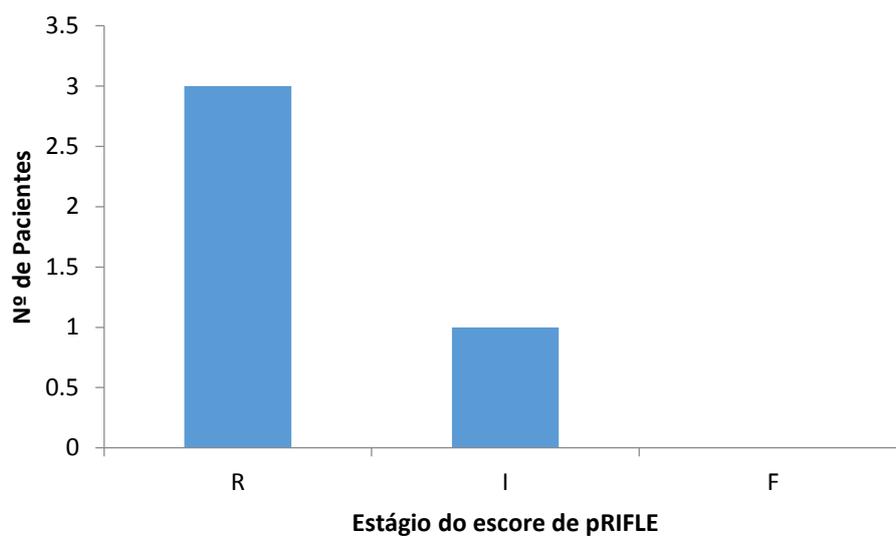


Figura 5 – Distribuição quanto ao escore pRIFLE, dos pacientes com LRA submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012, n=4.

Três pacientes apresentaram escore pRIFLE R (risco), devido à redução no clearance de creatinina > 25% do basal, e um escore pRIFLE I (injúria), devido à redução no clearance de creatinina > 50% do basal.

Tabela 6 – Estatística descritiva das variáveis do intraoperatório e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Intraoperatório	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		<i>p</i>
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Tempo Cirúrgico (min.)	168,24±50,40	150,00	195,00±17,32	195,00	0,12
Tempo de CEC (min.)	65,88±27,29	60,00	55,00±14,72	57,50	0,53
Tempo de Clampeamento da Aorta (min.)	40,47±24,28	35,00	25,00±19,58	27,50	0,34

Nota: Teste Mann Whitney. CEC: circulação extracorpórea

A tabela 6 mostra as variáveis intraoperatórias relacionadas aos tempos cirúrgico, de circulação extracorpórea, e de clampeamento da aorta, nos grupos com e sem lesão renal aguda, sem diferença estatística entre elas.

Tabela 7 – Valores absolutos da concentração sérica de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Creatinina (mg/dl)	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
t0	0,35±0,18	0,30	0,28±0,18	0,27
t12	0,35±0,19	0,30	0,36±0,09	0,33
t24	0,30±0,18	0,25	0,33±0,24	0,29
t48	0,27±0,21	0,24	0,25±0,12	0,26
t72	0,28±0,18	0,20	0,28±0,12	0,31

A tabela 7 mostra a estatística descritiva dos valores de creatinina, em mg/dl, nos diferentes tempos do estudo.

Tabela 8 – Porcentagem de variação da creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

% de Variação	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		<i>p</i>
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
t12-t0	-2,40±16,18	0,00	34,34±49,72	22,72	0,17
t24-t0	-17,74±17,64	-16,67	8,17±57,60	9,84	0,42
t48-t0	-26,91±18,46	-25,00	-14,67±33,38	-15,45	0,42
t72-t0	-21,86±24,59	-20,00	-0,74±43,92	11,85	0,20

Nota: Teste Mann Whitney.

A tabela 8 mostra a estatística descritiva dos percentuais médios de variação da creatinina, dos tempos 12 e 24 horas, em relação ao tempo inicial ou 0, sem diferença estatística em ambos, mas com um maior aumento nas primeiras 12 horas, com redução posterior da creatinina até 24 a 72 horas.

Tabela 9 – Valores do clearance de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Clearance de Creatinina (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
t0	109,83±24,99	104,10	110,98±32,41	104,80
t12	115,62±32,00	119,80	88,35±29,59	92,80
t24	143,58±63,53	129,80	139,35±96,21	121,20
t48	163,93±69,81	134,23	163,23±123,28	124,09
t72	165,40±112,97	136,29	137,43±83,76	117,40

A tabela 9 mostra a estatística descritiva dos valores do clearance de creatinina, em ml/min./1,73 m<sup>2</sup> de superfície corpórea, nos diferentes tempos do estudo

Tabela 10 – Porcentagem de variação do clearance de creatinina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

% de Variação	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		p
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
t12-t0	5,27±18,44	0,00	-18,10±27,34	-15,62	0,17
t24-t0	27,41±30,53	20,00	24,65±87,03	-4,60	0,42
t48-t0	46,44±42,17	33,33	34,01±60,51	18,56	0,42
t72-t0	55,68±117,81	25,00	27,42±83,22	-7,66	0,20

Nota: Teste Mann Whitney.

A tabela 10 mostra os percentuais de variação do clearance de creatinina, dos tempos 12 e 24 horas, em relação ao tempo inicial ou 0. Ocorreu uma redução maior nas primeiras 12 horas, com posterior melhora do clearance de creatinina no tempo 24 horas, e principalmente após 48 horas.

Tabela 11 – Valores absolutos da concentração sérica de cistatina C e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Cistatina (mg/l)	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
t0	0,78±0,20	0,74	0,80±0,14	0,82
t12	0,73±0,20	0,77	0,79±0,19	0,81
t24	0,75±0,18	0,64	0,76±0,02	0,77

A tabela 11 mostra os valores de cistatina, em mg/l, nos diferentes tempos do estudo.

Tabela 12 – Variação da cistatina C e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

% de Variação	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		p
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
t12-t0	-5,60±16,49	-5,68	-2,22±14,96	-5,19	0,78
t24-t0	-3,31±15,09	-5,88	-3,11±14,14	-5,82	0,92

Nota: Teste Mann Whitney.

A tabela 12 evidencia os percentuais médios de variação da cistatina C, dos tempos 12 e 24 horas, em relação ao tempo inicial ou 0, sem diferença estatística em ambos.

Tabela 13 – Valores do clearance de cistatina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Clearance de Cistatina (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)	
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana
t0	212,62±94,66	203,60	185,95±59,08	172,75
t12	247,62±135,27	190,40	204,05±97,82	174,95
t24	232,09±120,70	199,00	191,95±12,71	190,45

A tabela 13 mostra a estatística descritiva dos valores do clearance de cistatina, em ml/min./1,73 m<sup>2</sup> de superfície corpórea, nos diferentes tempos do estudo.

Tabela 14 – Variação do clearance de cistatina e a condição sem lesão renal aguda e com lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

% de Variação	Sem LRA (n=17)		Com LRA (n=4)		p
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
t12-t0	17,69±35,67	10,33	7,87±26,30	11,67	0,78
t24-t0	11,85±32,42	10,72	9,06±24,81	11,18	0,92

Nota: Teste Mann Whitney.

A tabela 14 evidencia os percentuais médios de variação da cistatina, dos tempos 12 e 24 horas, em relação ao tempo inicial ou 0, sem diferença estatística em ambos.

Tabela 15 – Correlação entre cistatina C e creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Tempo	Cistatina C x Creatinina	
	Correlação	<i>p</i>
0	-0,145	0,532
12	0,296	0,193
24	0,145	0,531

Nota: Teste de Correlação de Pearson.

Foi realizado o teste de correlação de Pearson entre cistatina C e creatinina nos tempos 0, antes do início da CEC; 12 e 24 horas após saída da CEC, com o objetivo de avaliar possíveis relações entre os dois marcadores. Os resultados estão na tabela acima e na figura abaixo. Não houve correlação entre cistatina e creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, ou seja, os dois marcadores não possuem uma relação estatística bem definida.

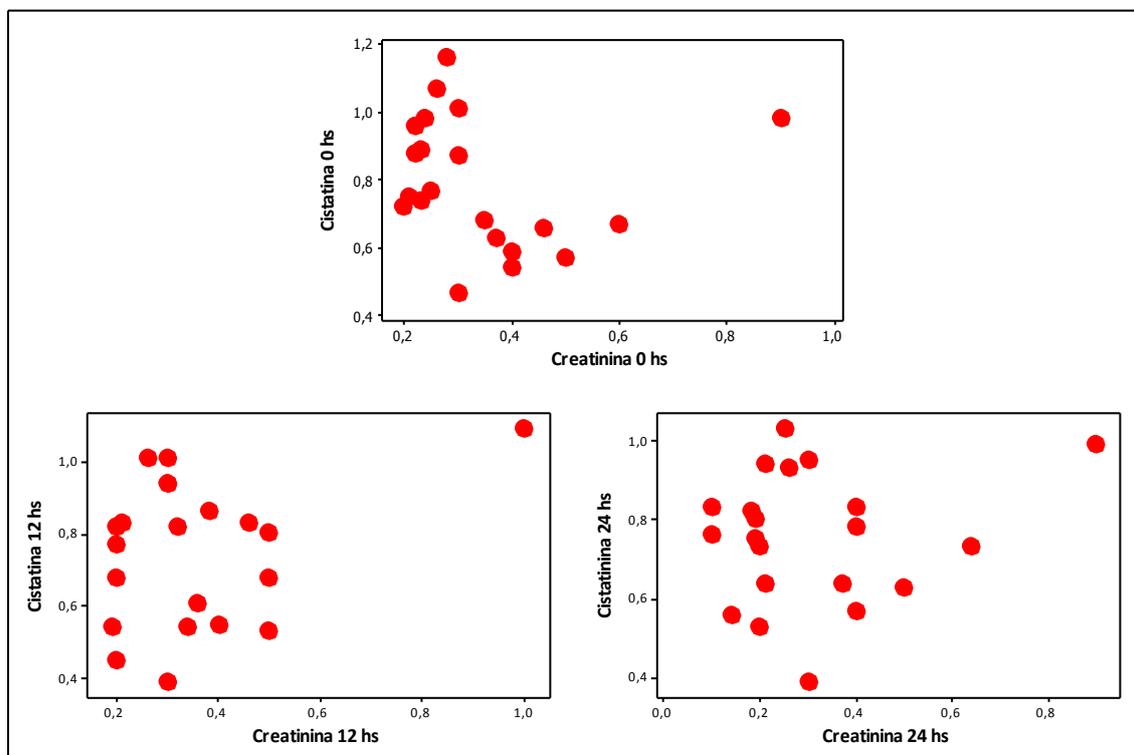


Figura 6 – Dispersão entre Cistatina e Creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Tabela 16 – Correlação entre clearance de cistatina e clearance de creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

Tempo	Clearance de creatinina x Clearance de cistatina	
	Correlação	<i>p</i>
0	-0,090	0,699
12	0,441	0,046
24	0,069	0,765

Foi feito o teste de correlação de Pearson entre clearance de creatinina e clearance de cistatina nos tempos 0, 12 e 24 horas. Os resultados estão na tabela acima. O teste de correlação entre os clearances foi significativo apenas após 12 horas, com uma correlação positiva de 0,441 ( $p = 0,046$ ). O que também pode ser observado na figura abaixo.

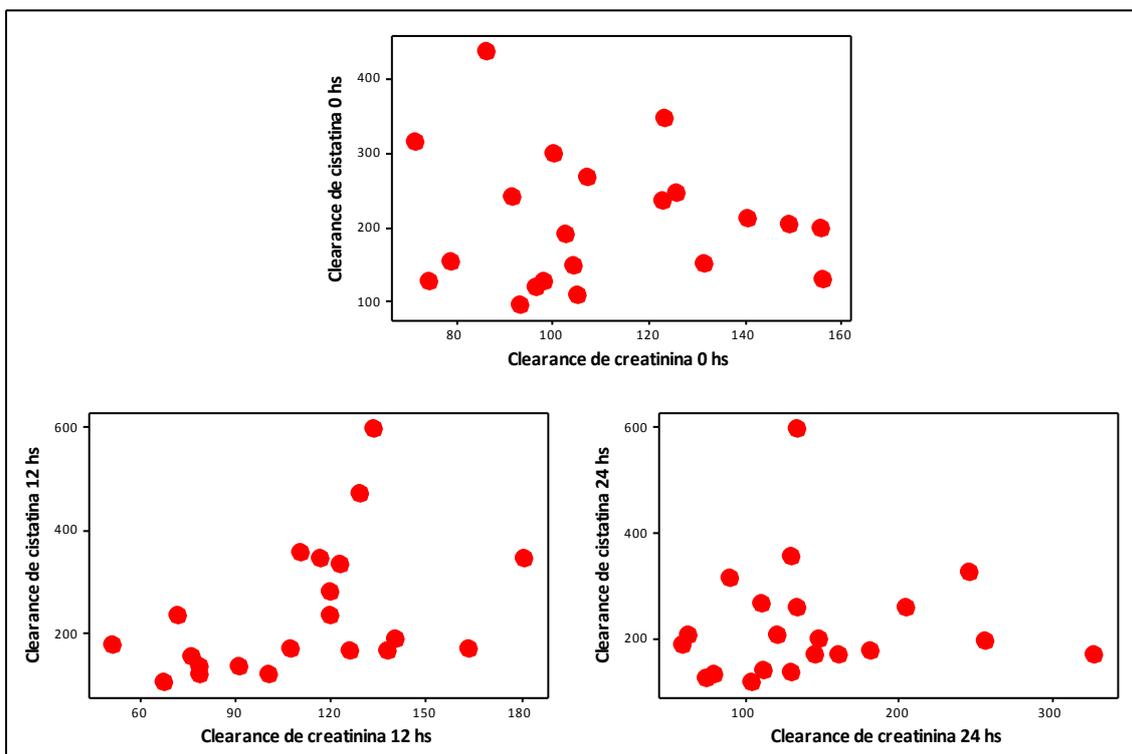


Figura 7 – Dispersão entre clearance de cistatina e clearance de creatinina nos tempos 0, 12 e 24 horas, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea, na Santa Casa de Campo Grande/MS, entre julho de 2011 a junho de 2012

## 6. DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi constituída por 21 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (71,4%), proporção mantida nos grupos sem e com lesão renal aguda (LRA). Comparativamente ao estudo multicêntrico com 288 pacientes, denominado *TRIBE-AKI (Translational Research Investigating Biomarker End points in Acute Kidney Injury)* (2011)<sup>11</sup>, onde se estudou a incidência, os fatores de risco e a evolução da LRA, na população pediátrica após a realização de cirurgia cardíaca, a proporção de pacientes do sexo feminino foi menor, cerca de 45%, nos dois grupos, mas o sexo não foi determinado como fator de risco para desenvolvimento de LRA. A possível explicação para um predomínio do sexo feminino no presente estudo, é que a maioria das cardiopatias envolvidas (CIA, CIV e DSAV) tem sua prevalência maior no sexo feminino, com destaque para CIA que tem um predomínio de 2:1<sup>56</sup>.

Para diferenciação dos grupos em sem ou com lesão renal aguda foi considerado qualquer dos estágios do critério de RIFLE<sup>12,23,37</sup>, modificado para a faixa etária pediátrica – pRIFLE, em qualquer tempo do estudo, 12 ou 24 horas após a saída da CEC. Não foram utilizados as variações isoladas da creatinina, em mg/dl, pois a amostra do estudo não foi homogênea, pois quando analisada as características da população, quanto a idade e o peso, foi observado uma distribuição não-normal, com um alto coeficiente de variação, o que poderia levar a erros na interpretação.

O critério de pRIFLE já foi validado nos casos de pós-operatório de cirurgia cardíaca, e se mostrou mais adequado na população pediátrica<sup>18</sup>, já que o outro critério para definição de LRA, o critério de *AKIN, Acute Kidney Injury Network*, apresenta em sua definição valores fixos de aumento da creatinina sérica, e dividida por faixas com ampla variação nos valores da creatinina basal para a definição de LRA.

De acordo com a classificação pRIFLE, foi encontrado uma incidência de 19% (n=4) de LRA, na amostra estudada, compatível com índices descritos em outros estudos, com uma variação em média de 5 a 30%<sup>5,6,8,9</sup>. No estudo de *TRIBE-AKI*<sup>11</sup>, a incidência de LRA ficou em 41,8%, mas para a definição de LRA foi utilizada a elevação da creatinina basal em 50% nos primeiros 7 dias de pós-operatório. Já no estudo de *Tóth et al, 2012*<sup>57</sup>, com a utilização do pRIFLE foi de 31,9%, divididos em

35,9% para o estágio R (n=173), 5,4% para o estágio I (n=26) e 58,7% para o estágio F (falência) (n=282).

Neste estudo dos 4 pacientes com LRA, 3 (75%) foram classificados como estágio R (risco), onde ocorreu um decréscimo no clearance de creatinina em pelo menos 25%, e apenas 1 paciente (25%), classificado como estágio I (injúria), onde o clearance de creatinina encontra-se reduzido em mais de 50%. Tóth *et al* tiveram a maior parte dos pacientes na categoria de falência, pois fizeram parte do estudo pacientes na faixa etária neonatal (n=270/17,9%), onde o clearance de 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> é muito próximo do normal, o que faz com que pequenas reduções do clearance atingissem esse valor, sendo classificados como falência.

Caso tivesse sido utilizado o critério de AKIN ou o critério KDIGO, não teríamos pacientes com LRA na amostra estudada, o que concorda com outros estudos para a detecção de disfunção renal aguda, quando utilizado o escore pRIFLE, considerado o mais adequado para a população pediátrica<sup>15,16,18,58</sup>.

Nenhum dos pacientes que apresentou LRA necessitou de diálise, e todos tiveram como desfecho a alta hospitalar. No estudo de TRIBE-AKI, a necessidade de diálise ficou em 2% dos casos, e o de óbitos em 4% no grupo com LRA e 1% no grupo sem LRA, não existindo diferença estatística significativa entre os dois grupos. No estudo de Tóth *et al*, 2012, onde a mortalidade no grupo com LRA foi de 8,9% contra 1,2% do grupo sem LRA (p<0,001), mas não considerado como fator independente para aumento de mortalidade, e sim de aumentos de fatores complicadores que aumentam a mortalidade. Fato divergente do estudo de Baskin *et al*, 2005<sup>3</sup>, que mostrou uma mortalidade de 66,7% nos pacientes com LRA contra 4,7% dos que não desenvolveram LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica.

Apesar de não apresentar significância estatística, foi observado, neste estudo que os pacientes com LRA, possuíam menor idade e peso, fato também observado no estudo multicêntrico TRIBE-AKI<sup>11</sup>, publicado em 2011. Isto pode estar relacionado com o fato dos rins das crianças menores possuírem uma maior resistência vascular com fluxo sanguíneo preferencial, longe da parte mais externa da cortical. Além disso a reabsorção e excreção de sódio, os mecanismos de concentração e diluição urinária, e a capacidade de manter o balanço acidobásico são mais limitadas nesses pacientes.

Quanto ao escore de risco por procedimentos cirúrgicos, RACHS-1, foi verificado um único paciente classificado na categoria de risco 3 (4,8%), e este

paciente desenvolveu LRA. Devido ao baixo número da amostra não foi possível realizar uma análise estatística deste item. No estudo multicêntrico de 2011<sup>11</sup>, quando se analisou a média e o desvio padrão do escore de risco, para os grupos com ou sem lesão renal, não houve diferença estatística, mas separando por categorias de risco, evidenciou que quanto maior o escore de risco maior a possibilidade de desenvolvimento de LRA, o que também foi visto em outros estudos. Um deles onde se estudou apenas pacientes com idade inferior a 90 dias, foi verificado que quanto maior a categoria de risco pelo escore de RACHS-1, maior a possibilidade de LRA<sup>59</sup> e outro grande estudo húngaro com n=1510 pacientes, a classificação de LRA através do pRIFLE, encontrou relação com diferença estatística significativa, para os estágios R (risco) e F (falência), não havendo relação com o estágio I (injúria)<sup>57</sup>.

As variáveis intraoperatórias estudadas e relacionadas com LRA, foram tempo cirúrgico, tempo de circulação extracorpórea (CEC), e tempo de clampamento da aorta, que no presente estudo não apresentaram variações significativas nos dois grupos. A correlação entre o tempo de CEC e LRA não foi observada no presente estudo provavelmente porque o tempo de CEC médio do estudo foi de 63,8 minutos, bem inferior aos 126 minutos, no grupo LRA, contra 94 minutos do grupo sem LRA do estudo de TRIBE-AKI<sup>11</sup>, e média de 114,9 minutos no grupo com LRA contra 68,9 minutos no grupo sem LRA do estudo de Tóth *et al*, 2012<sup>57</sup>.

Tal fato evidencia a adequação do procedimento cirúrgico pela equipe, devido ao baixo tempo CEC necessário para a realização da cirurgia, visto que em todo estudo apenas dois pacientes tiveram tempo de CEC igual ou superior a 120 minutos, e ambos não desenvolveram LRA.

Em contrapartida, é descrito, que em cirurgias cardíacas não complicadas, ou seja, com escore de risco RACHS-1 baixo, não existe influência da CEC, na evolução da função renal<sup>25</sup>.

O tempo de clampamento da aorta não apresentou diferença significativa, assim como evidenciado no estudo multicêntrico (53 minutos, no grupo com LRA x 44 minutos, no grupo sem LRA<sup>11</sup>). Já no estudo húngaro, de um único centro, este dado foi significativo (53,7 minutos no grupo com LRA contra 31,6 minutos no grupo sem LRA)<sup>57</sup>. Quanto maior o tempo de clampamento da aorta, maior a possibilidade de lesão de reperfusão, com aumento da produção de radicais livres.

A creatinina é utilizada na prática clínica como marcador de disfunção renal, de forma isolada ou para cálculo do clearance estimado<sup>13,14,24</sup>, utilizado para a classificação no escore de pRIFLE<sup>16,18,58</sup>.

É de conhecimento que a creatinina plasmática é influenciada por diversos aspectos, que podem subestimar ou superestimar seus valores, tais como a idade, sexo, massa muscular, metabolismo muscular e estado de hidratação do paciente<sup>41,60</sup>, e que seu aumento, geralmente acontece quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 50% do valor normal<sup>12,61</sup>. Na LRA ocorre um estado de desequilíbrio em que três determinantes da concentração de creatinina, que são a produção, o volume de distribuição e a eliminação renal, flutuam, determinando um atraso ainda maior na elevação da creatinina<sup>49</sup>. Apesar de não apresentar diferença com significância estatística, e ao contrário do que descrito, foi observado que este aumento ocorreu principalmente nas primeiras doze horas após ao término da CEC, mostrando uma alteração precoce da creatinina, nos casos de LRA do estudo. Fato este pode estar relacionado a um débito urinário bastante elevado nas primeiras 6 horas de pós-operatório, causando um balanço hídrico negativo, provocando alteração na creatinina devido a alteração do estado de hidratação dos pacientes.

Quanto à evolução do clearance de creatinina, foi observado um comportamento semelhante ao da creatinina, já que em sua equação, é utilizada a creatinina sérica para o cálculo. Ocorreu uma redução do clearance de creatinina estimado com maior intensidade nas primeiras doze horas após a saída da CEC, também sem diferença estatística significativa. Tal fato era esperado, pois quando aumenta o valor absoluto da creatinina, significa uma redução da taxa de filtração glomerular, e por conseguinte do clearance de creatinina estimado.

A redução do clearance de creatinina, tem maior valor do que os aumentos na creatinina sérica, pois de certa forma individualizam este resultado, o que quer dizer por exemplo, que uma creatinina de 0,4 mg/dl pode ser normal para um paciente e significar LRA em outro.

Vale destacar que no estudo, 4 pacientes apresentaram clearance de creatinina entre 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, e destes apenas um apresentou LRA no pós operatório, o que é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de LRA<sup>62</sup>.

Na busca por um marcador ideal de disfunção renal aguda, a cistatina C, despontou como um destes possíveis biomarcadores para atingir esse objetivo. A cistatina C, uma proteína de baixo peso molecular, filtrada livremente pelos glomérulos

e catabolizada no túbulo proximal<sup>39,44,45</sup>, não ocorrendo secreção renal ou extrarrenal, poderia ser uma alternativa à creatinina. Além de possuir pouca ou nenhuma influência de fatores como a idade, sexo, raça, ou massa muscular<sup>12,16</sup>, ponto este, questionado por alguns autores<sup>63</sup>. No estudo realizado foi observado que os valores absolutos da cistatina C em mg/l ficaram próximos nos dois grupos e que houve uma variação negativa da cistatina C, ou seja, melhora nos tempos pós CEC, inclusive no grupo de pacientes com LRA.

Vários estudos mostram uma sensibilidade maior da cistatina C em relação a creatinina para a detecção precoce da LRA, independente da causa.

No estudo de Murty *et al*, 2013, os autores estudaram 130 pacientes adultos com LRA e compararam com 200 indivíduos saudáveis evidenciaram que pacientes com LRA, tinham concentrações elevadas de cistatina C na dosagem após 24 horas, quando diagnosticados com LRA pelo critério de RIFLE, e possuíam concentrações normais de creatinina. Evidenciaram ainda que os valores de creatinina sofrem uma variação maior que os de cistatina C, relacionado no estudo com as variáveis externas, como sexo, idade e massa muscular<sup>64</sup>.

Os que relacionam a cirurgia cardíaca com CEC, como fator causal da LRA, evidenciam que este aumento já é evidente a partir de 8 horas pós CEC, como no estudo de Hassinger *et al*, 2012, onde foram estudados 100 pacientes pediátricos, e destes 35% desenvolveram LRA baseada no critério pRIFLE, nos estágios R (30%) e I (5%), onde a cistatina C iniciou sua elevação a partir da 8ª hora de pós-operatório e se manteve elevada nos dias subsequentes, enquanto a creatinina aumentou apenas após o 2º dia de pós-operatório<sup>65</sup>. Para Wheeler *et al*, 2009, o aumento da cistatina C é mais evidente após 12 horas da CEC, podendo ser menor, 8 horas, quando relacionado a nefropatia do contraste, ou maior quando associado a sepse em pacientes críticos, cerca de 48 horas<sup>12</sup>. Para Krawczescki *et al*, 2010, o aumento detectado 12 horas após CEC é mais importante, além de preditor de severidade da LRA<sup>66</sup>, fato igualmente evidenciado por Zappitelli *et al*, 2011<sup>67</sup>.

Outros autores não observam a superioridade da cistatina C em relação a creatinina, principalmente quando não relacionado ao pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC.

Heise *et al*, 2009, em um estudo com 50 pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca, não encontrou diferença entre as dosagens de cistatina C e creatinina, evidenciando até mesmo certo favorecimento ao uso da creatinina em

relação a cistatina C<sup>68</sup>. Hamed *et al*/2013, em um estudo com 32 crianças criticamente enfermas, não encontrou superioridade da cistatina C, em relação a creatinina ou frente ao clearance de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz<sup>69</sup>. Na disfunção do enxerto após transplante renal, Slort *et al*, 2011, avaliaram 24 pacientes, com medidas diárias da cistatina C e creatinina, e não encontraram diferenças significativas entre os dois métodos<sup>70</sup>. E Andersen *et al*, 2008, realizou uma revisão para saber se a cistatina C poderia substituir os métodos já estabelecidos para avaliação da taxa de filtração glomerular e concluiu que os estudos realizados em crianças não demonstravam evidencia consistente que a cistatina C fosse melhor que a creatinina, sendo equivalente ao clearance de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz<sup>24</sup>. Entretanto, todos os autores são unânimes quanto a necessidade de mais estudos para uma conclusão definitiva.

No presente estudo, o clearance de cistatina C, teve um comportamento semelhante ao ocorrido com a creatinina, já que para o seu cálculo é utilizado o valor de cistatina C em mg/l<sup>53</sup>. Foi observado um aumento no clearance de cistatina C, tanto nos tempos 12, como 24 horas, nos dois grupos avaliados. O aumento foi pouco maior no grupo sem LRA, mas sem diferença estatística significativa. Para Grubb *et al*, 2005 é necessário uma padronização internacional dos ensaios para utilização rotineira da cistatina C nas fórmulas para o cálculo da taxa de filtração glomerular, bem como o estabelecimento das variações destes cálculos para as diversas situações clínicas<sup>52</sup>, o que também é relatado por Andersen *et al*, 2008<sup>24</sup>, além da necessidade de validação das mesmas comparando-as com os outros métodos, como o clearance de inulina, considerado o método padrão ouro.

Para minimizar os efeitos da variação da creatinina, e conseqüentemente em relação ao seu clearance estimado, alguns autores veem preconizando o uso do clearance de cistatina ao invés da creatinina<sup>52,71</sup>, e outros, ainda, a associação da creatinina e cistatina C, para se chegar a uma estimativa da taxa de filtração glomerular mais precisa. Mas para tal, é necessário o uso de fórmulas matemáticas mais complexas<sup>72</sup>, não avaliadas no presente estudo.

A correlação entre os marcadores de LRA, creatinina e cistatina C, nos três tempos do estudo, não foi significativa no presente estudo. Para Murty *et al*, 2013<sup>64</sup>, a cistatina C plasmática é um marcador melhor para avaliar a função renal nos estágios precoce de LRA, e menos afetada pelos fatores extrarrenais como sexo, idade ou massa muscular.

A mesma avaliação foi realizada com os clearances de creatinina e cistatina C, que evidenciou uma correlação positiva entre eles significativa no tempo 12 horas ( $p=0,046$ ), o que sugere que reduções no clearance creatinina são refletidas por uma redução proporcional do clearance de cistatina C.

Pela dificuldade em se definir este marcador ideal, alguns autores estimulam a combinação de fatores de risco, contexto clínico do paciente, em conjunção com parâmetros de função renal, como a forma mais efetiva de se diagnosticar LRA, sendo considerada uma forma de “angina renal”, ou seja, detecção precoce de sinais de sofrimento renal.

Então quanto mais fatores de risco o paciente apresentar, tais como: necessidade de terapia intensiva, insuficiência cardíaca descompensada, transplante de medula óssea, necessidade de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, menores seriam as alterações necessárias relativas à função renal e/ou sobrecarga de volume para desencadear a terapêutica para impedir a progressão da LRA<sup>40,73,74</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações, principalmente a amostra reduzida ( $n=21$ ), além de um grande número de pacientes excluídos por questões que poderiam ter sido evitadas, através de uma conscientização maior da equipe de cuidado. Outros estudos são necessários para uma conclusão definitiva.

## **7. CONCLUSÃO**

1. A cistatina C não se mostrou um marcador precoce de LRA em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea.
2. A creatinina e a cistatina C no pré-operatório apresentam valores normais.
3. Com 12 e 24 horas após CEC as concentrações plasmáticas de creatinina e cistatina C se mantêm dentro dos limites normais.
4. O tempo de CEC, o tempo de clampeamento da aorta, o tempo cirúrgico e o escore de RCHS-1 não se correlacionaram com a alteração da função renal nos pacientes estudados.
5. A variação da creatinina e do clearance de creatinina aconteceu mais precocemente, ou seja nas primeiras 12 horas, nos pacientes estudados.
6. Os valores da cistatina C e do clearance de cistatina C se mantiveram estáveis no período do estudo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRADY, H.; SINGER, G. Acute renal failure. **Lancet**, n.346, p.1533-1540, 1995.
2. TADHANI, R.; BONVENTRE, J. V. Acute renal failure. **New England Journal of Medicine**, n. 334, p.1448-1460, 1996.
3. BASKIN, E. et al. Acute renal failure and mortality after open-heart surgery in infants. **Renal Failure**, n.27, p.557-560, 2005.
4. NOGUEIRA, E. et al. Insuficiência renal aguda após cirurgia cardíaca de crianças lactentes. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.29, n.3, p.120-126, set.2007.
5. TANIGUCHI, F. P.; OLIVEIRA, P. M.; MARTINS, A. S. Insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.29, n.4, p.258-263, dez.2007.
6. ANDREOLI, S. P. Acute kidney injury in children. **Pediatric Nephrology**, n.24, p.253-263, 2009.
7. ROMÃO JR, J. E. et al. Outcome of acute renal failure associated with cardiac surgery in infants. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n.75, p.318-321, 2000.
8. HOBSON, C. E. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. **Circulation**, n.119, p.2444-2453, abr.2009.
9. MARISCALCO, G. et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, v.92, p.1539-1547, 2011.

10. STAFFORD-SMITH, M.; SHAW, A., SWAMINTHAN, M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. **Current Opinion in Critical Care**, v.15, p.498-502, 2009.
11. LI, S. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. **Critical Care Medicine**, v. 39, n.6, p. 1493-1499, 2011.
12. WHELLER, D. S. et al. Acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. **Pediatric Nephrology in the ICU**, ed. Springer, p. 261-273, 2009.
13. SCHWARTZ, G. J. et al. News equations to estimate GFR in children with CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n.3, p.629-637, mar.2009.
14. DE SOUZA, V. C. et al. Schwartz formula: is one *k*-coefficient adequate for all children? **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, e53439.  
DOI:10.1371/journal.pone.00534339.
15. KUITUNEN, A. et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. **The Annals of Thoracic Surgery**, v.81, p.542-546, 2006.
16. AKCAN-ARIKAN, A. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. **Kidney International**, v. 71, p. 1028–1035.  
DOI:10.1038/sj.ki.5002231, 2007.
17. JOANNIDIS, M. et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. **Intensive Care Medicine**, v. 35, p.1692–1702, 2009.
18. KAVAZ, A. et al. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. **Acta Paediatrica**, v. 101, p. e126-e129, 2012.

19. DALTON, H. J.; BARLETA G-M. Kidney injury in kids following bypass surgery: more to know. **Critical Care Medicine**, v. 39, n.6, p. 1596-1597, 2011.
20. ÖZÇAKAR, Z. B. et al. Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. **Pediatric Nephrology**, DOI: 10.1007/s00467-009-1158-1, 2009.
21. KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International Supplements** (2012) 2, 1; doi:10.1038/kisup.2012.1
22. ROBERT, A. M. et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 90, p.1939-1943, 2010.
23. DEVARAJAN, P. Acute kidney injury. **Pediatric Nephrology A Handbook for Training Health Care Providers**. ed. Word Scientific, p. 159-194, 2012.
24. ANDERSEN, T. B. et al. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. **Pediatric Nephrology**, v. 24, p. 929–941, 2009.
25. LEMA, G. et al. Renal function and cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgical patients. **Pediatric Nephrology**, v. 21, p.1446–1451, 2006.
26. CALLAHAN, M.; BATTLEMAN, D. S.; CHRISTOS, P.; et al. Economic consequences of renal dysfunction among cardiopulmonary bypass surgery patients: a hospital-based perspective. **Value in Health**, v.6, p.137-143, 2003.
27. NINA, R. V. A. H. et al. O escore de risco ajustado para cirurgia em cardiopatias congênitas (RACHS-1) pode ser aplicado em nosso meio? **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 22, n.4, p. 425-431, 2007.

28. LARSEN, S. H. et al. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a Danish population of children operated for congenital heart disease. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 28, p. 877-881, 2005.
29. HAN, W, K; BONVENTRE, J. V. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. **Current Opinion in Critical Care**, v.10, p. 476-482, 2004.
30. COLEMAN, M. D.; SHAEFI, S.; SLADEN, R. N. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. **Current Opinion in Anesthesiology**, v.24, p.70-76, 2011.
31. ALKANDARI, O. et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. **Critical Care**, v. 15, <http://ccforum.com/content/15/3/R146>, 2011.
32. GARWOOD, S. Cardiac surgery – associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.24, n.6, p.990-1001, 2010.
33. SOUZA, M. H.; ELIAS, D. O. Circulação Extracorpórea. Histórico e Desenvolvimento. **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. 2ª edição, Centro Editorial Alfa Rio, 2006.
34. JAGGERS, J.; UNGERLEIDER, R. M. Cardiopulmonary bypass in infants and children. **Pediatric Cardiac Surgery**, 3 rd edition, p. 171-189, ed. Mosby, 2003.
35. AMODEO, C. Avaliação renal em cirurgia cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 11, n. 5, 2001.

36. BELLOMO, R. et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). **The International Journal of Artificial Organs**, v. 31, n. 2, p. 166-178, 2008.
37. FISCHER, U.; WEISSENBERDGER, W.; WARTERS R.; et al. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. **Perfusion**, v.17, p.401-406, 2002.
38. NGUYEN, M. T.; DEVARAYAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatric Nephrology**, v.23, p. 2151-2157, 2008.
39. MACEDO, E. Biomarcadores na injúria renal aguda. **Biomarcadores na Nefrologia**, E-book Sociedade Brasileira de Nefrologia, [www.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf), 2011.
40. BASU, R. K. et al. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. **Pediatric Nephrology**, v.27, p.1067–1078, 2012.
41. HARI, P. et al. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. **Pediatric Nephrology**, v. 22, p. 1757–1761, 2007.
42. KIRSZTAJN, G. M. **Avaliação do ritmo de filtração glomerular**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v.43, n.4, p. 257-264 agosto 2007.
43. MARTINS, T. R.; et al. **Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance de creatinina e a creatinina sérica**. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 35, n. 4, p. 207-213, 2003.
44. HARMOINEN, A.; YLINEN, E.; ALA-HOUHALA, M.; et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-terms infants and children. **Pediatric Nephrology**, v.15, p.105-108, 2000.

45. MUSSAP, M.; PLEBANI, M. Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v.41, n.5–6, p.467–550, 2004.
46. KEZAMA, J. J. et al. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. **Nephron**, v.91, p.13-20, 2002.
47. COLL, E. et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a maker for early renal impairment. **American Journal of Kidney Disease**, v. 36, p.29-34, 2000.
48. BÖKENKAMP, A. et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. **Pediatric Nephrology**, v.12, p. 125-129, 1998.
49. HARMOINEN, A. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. **Pediatric Nephrology**, v. 15, p.105–108, 2000.
50. FISCHBACH, M. et al. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. **Pediatric Nephrology**, v.17, p. 104-106, 2002.
51. LE BRICON, T. et al. Plasma cystatin C is superior to 24-hour creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. **Clinical Chemistry**, v.46, p.1206–1207, 2000.
52. GRUBB, A. et al. Simple cystatin c–based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt prediction equations for children. **Clinical Chemistry**, v.51, n.8, p.1420 –1431, 2005.
53. BACCHETTA, J. et al. Which creatinine and cystatin c equations can be reliably used in children? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n.3, 552-560, 2011.

54. SACHIN, S. S.; POPHALE, R.; RONCO, C. New biomarkers for acute renal injury. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.49, n.8, p.1257-1263, 2011.
55. TINTE, M. et al. Apêndices, Normatizações, Consensos e Valores de Normalidade. **Nefrologia Pediátrica**, 2ª Ed, Rio de Janeiro, p.752, Ed. Guanabara Koogan, 2006.
56. EMMANOULIDES, G. C. et al. Anormalidades Cardiovasculares Específicas. **Moss e Adams' Doenças do Coração na Criança e no Adolescente (incluindo feto e adulto jovem)**, p.234-599, Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 2000.
57. TÓTH, R. et al. Acute Kidney Injury Is Associated With Higher Morbidity and Resource Utilization in Pediatric Patients Undergoing Heart Surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 93, p.1984-1991, 2012.
58. PLÖTZ, F. B. et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. **Intensive Care Medicine**, v. 34, p.1713–1717, 2008.
59. BLINDER, J. J. et al. Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 143, p.368-374, 2012.
60. BAXMANN, A. C. 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**, v.3, p. 348-354, 2008.
61. FIELITZ, A. H. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery - a prospective cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 2, p.553-560, 2009.

62. PICKERING, J. W.; ENDRE, Z. H. Secondary prevention of acute kidney injury. **Current Opinion in Critical Care**, v. 15, p. 488-497, 2009.
63. GROESBECK, D. et al. Age, Gender, and Race Effects on Cystatin C Levels in US Adolescents. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.3, p.1777–1785, 2008.
64. MURTY, M. S. N. et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. **Indian Journal of Nephrology**, v.23, p. 180-183, 2013.
65. HASSINGER, A. B. et al. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric- modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 4, p.435- 440, 2012.
66. KRAWCZESKI, C. D. et al. Serum cystatin c is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n.9, 1552-1557, 2010.
67. ZAPPITELLI, M. et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. **Kidney International**, v. 80, n.6, p. 655–662, 2011.
68. HEISE, D. et al. Utility of cystatin c for assessment of renal function after cardiac surgery. **Nephron Clinical Practice**, v. 112, p.107–114, 2009.
69. HAMED, H. M. et al. Serum cystatin C is a poor biomarker for diagnosing acute kidney injury in critically-ill children. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 17, p. 92-96, 2013.
70. SLORT, P. R. et al. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. **Pediatric Nephrology**, v. 27, p.843-849, 2012.

71. FILLER, G; LEPAGE, N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? **Pediatric Nephrology**, v.18, p.981-985, 2003.
72. BOUVET, Y. et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. **Pediatric Nephrology**, v.21, p.1299-1306, 2006.
73. ASKENAZI, D. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? **Pediatric Nephrology**, v. 27, p. 1423–1425, 2012.
74. GOLDSTEIN, S. L.; CHAWLA, L. Renal Angina. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, p. 943–949, 2010.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa médico-científico.

Você decidirá se quer participar ou não.

Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo, qualquer dúvida que você tiver.

Este estudo está sendo realizado pelo Médico Nefrologista Pediátrico Oreste Angelo Ferra Neto, da Santa Casa de Campo Grande.

A finalidade deste estudo é avaliar a Cistatina C, como marcador precoce de lesão renal aguda, complicação relativamente comum no pós-operatório de cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea, e quando ocorre, tem altas taxas de mortalidade.

Um outro propósito, é conseguir fazer o diagnóstico desta condição de uma maneira mais rápida, permitindo assim, iniciar prontamente o tratamento específico, aumentando a chance de sobrevivência do paciente.

Poderão participar deste estudo todos os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca pediátrica, com exceção de pacientes indígenas, ou com mal formação renal congênita conhecida, ou os que necessitem realizar cateterismo cardíaco em intervalo menor que cinco dias do procedimento cirúrgico.

Você poderá participar voluntariamente, assinando o termo de consentimento. O material que será utilizado na pesquisa será descartado.

Isto permitirá pesquisarmos a ocorrência de lesão renal aguda em seu filho(a). Você estará colaborando para conhecermos a frequência desta condição e como diagnosticá-la e tratá-la rapidamente.

Outras pessoas estarão participando desta pesquisa, que será realizada no Centro de Terapia Intensiva 5 (CTI-5) da Santa Casa.

Caso concorde em participar, o seu nome e o de seu filho serão mantidos em absoluto sigilo.

Voltamos a lembrar que a sua participação é voluntária e que não perderá qualquer benefício a que tenha direito caso não concorde em participar deste estudo, podendo mesmo até participar de outros estudos desta Instituição.

Após ler, entender e esclarecer todas as dúvidas assine o termo anexo se concordar em participar voluntariamente desta pesquisa.

## TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_

SSP/ \_\_\_\_\_ responsável pelo(a) paciente \_\_\_\_\_

, com registro nº \_\_\_\_\_ na Santa Casa de Campo Grande/MS,

voluntariamente dou o meu consentimento para a participação no estudo:

"AVALIAÇÃO DA CISTATINA C COMO MARCADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA PEDIÁTRICA COM USO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA".

Conheço os objetivos do mesmo e estou ciente da sua realização. Deram-me oportunidade de esclarecer todas e quaisquer dúvidas.

Estou ciente de que poderei deixar de participar do estudo sem que com isto tenha o meu tratamento médico prejudicado.

Autorizo que os dados possam ser utilizados pelo pesquisador ou pelas instituições (UFMS e Santa Casa), com finalidade de publicação em órgão de divulgação científica.

Se tiver dúvidas a respeito deste estudo poderei ligar para o Médico Nefrologista Pediátrico Oreste Angelo Ferra Neto, no telefone (067) 3322-4291.

Para perguntas sobre meus direitos como participante deste estudo, chamarei o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (67) 3345-2299.

Este documento foi realizado em duas vias, uma ficará comigo e outra com o pesquisador.

Campo Grande (MS), \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável Legal

## APÊNDICE II – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome: \_\_\_\_\_

RG Santa Casa: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ meses

Sexo: ( ) M ( ) F

Cardiopatia: \_\_\_\_\_

RACHS-1: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ kg    Estatura: \_\_\_\_\_ cm

Tempo 0:

Creatinina	Clearance Creatinina	Cistatina C	Clearance Cistatina C

Intraoperatório:

Tempo Cirurgia (min.)	Tempo CEC (min.)	Tempo Clampeamento Ao (min.)

Débito urinário (ml/kg/h):

Tempo	POI	1º PO	2º PO
6 horas			
12 horas			
18 horas			
24 horas			

Tempo 12:

Creatinina	Clearance Creatinina	Cistatina C	Clearance Cistatina C

Tempo 24:

Creatinina	Clearance Creatinina	Cistatina C	Clearance Cistatina C

Observações:

---

## **ANEXOS**

## ANEXO I – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Comitê de Ética em Pesquisa / CEP/UFMS**



### *Carta de Aprovação*

*O protocolo nº 1911 CAÆ 0003.0.049.049-11 do Pesquisador Oreste Ângelo Ferra Neto intitulado “Avaliação da cistatina C como marcador precoce de lesão renal aguda em pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica com uso de circulação extracorpórea”, e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião extraordinária no dia 14 de abril de 2011, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

*Prof. Ernesto Antônio Figueiró Filho*

*Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS*

*Campo Grande, 20 de abril de 2011.*

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>  
[bioetica@propp.ufms.br](mailto:bioetica@propp.ufms.br)  
 fone 0XX67 345-7187